

*А.М. Василенко,
Ю.В. Павлова*

ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ ІЗ РІЗНИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ КЛАСАМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії і сімейної медицини ФПО
(зав. - д. мед. н., проф. А. М. Василенко)*

Ключові слова: міокардит, структурно-функціональні зміни, лівий шлуночок, серцева недостатність, інтерлейкіни
Key word: myocarditis, structurally-functional changes, left ventricular, heart failure, interleukins

Резюме. В даній статті продемонстрована взаємозв'язь рівня цитокинів і структурно-функціональних змін серця у хворих міокардитом в залежності від тяжкості і течення захворювання (острої, хронічної) і функціонального класу серцевої недостатності. Установлено, що ступінь структурно-функціональних змін серця, тяжкість міокардита і функціональний клас серцевої недостатності залежать від стану цитокинової системи. У хворих міокардитом з легким теченням спостерігається нормальний рівень прозапальних цитокинів і незначительне підвищення протизапального. Це можна розцінювати як адекватну реакцію імунної системи, направлену на згасання запалення в міокарді. При цьому зберігаються нормальні розміри і скоротлива функція лівого шлуночка. У хворих міокардитом середнього і важкого течення дисбаланс цитокинів призводить до виражених структурно-функціональних змін серця. Це вказує на їх патогенетичне значення в розвитку важкого міокардита і міокардита середньої тяжкості.

Summary. In this article the relationship of cytokines level and structurally-functional changes of heart in patients with myocarditis, dependent on the severity and course of the disease (acute, chronic) and functional class of heart failure is demonstrated. Structural and functional heart changes, severity of myocarditis and heart failure functional class depends on cytokine status. In patients with light myocarditis course normal levels of proinflammatory cytokines and slight increase of antiinflammatory one was observed. This may be regarded as an adequate immune response aimed at attenuation of inflammation in the myocardium therewith normal size and preserved contractile function of the left ventricle was preserved. In patients with myocarditis of moderate and severe course imbalance of cytokines leads to expressed structural and hemodynamic heart changes. This indicates to their pathogenic role in the development of severe and moderate myocarditis

У наш час у кардіології основну увагу в розвитку запальних хвороб серця приділяють імунній відповіді, яка відбувається за рахунок активації гуморальних факторів міжклітинних взаємодій – цитокинів [20]. Цитокіни є важливими факторами імуногенезу, які в багатьох випадках визначають перебіг, тяжкість патологічного процесу [2,4,15,17]. Існує взаємозв'язок між концентрацією цитокинів у сироватці крові хворих, запаленням та смертністю при серцевій недостатності.

Цитокінова ланка імунітету забезпечує здатність організму реагувати на будь-які зміни зовнішнього або внутрішнього середовища, тобто зумовлює реактивність організму. Система

цитокинів являє собою універсальну поліморфну регулюючу систему медіаторів, яка контролює процеси проліферації та диференціювання клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших гомеостатичних системах організму.

Велика кількість досліджень присвячена вивченню впливу цитокинового профілю імунітету на перебіг ревматологічних та серцево-судинних захворювань [2, 4, 6]. Гіперекспресія прозапальних цитокинів може бути навіть при незначному запаленні та приводити до зниження скоротливої функції міокарда, ремоделювання серця та серцевої недостатності [1,2,4,12]. Проте є лише поодинокі праці [1,3,5] щодо впливу дисбалансу цитокинів на структурно-

функціональні зміни серця, зміни внутрішньо-серцевої гемодинаміки та прогресування серцевої недостатності у хворих на міокардит.

Мета роботи: вивчити вплив дисбалансу цитокінової системи на структурно-функціональні зміни серця та вираженість серцевої недостатності у хворих на міокардит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 60 хворих на міокардит віком від 18 до 59 років, із них 34 (56,6%) – чоловіки та 26 (43,3%) – жінки. Хворі знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗ «Міська клінічна лікарня № 2» м. Кривий Ріг. Середній вік хворих становив ($M \pm m$) $41,7 \pm 2,04$ року.

Діагноз міокардиту, ускладненого серцевою недостатністю, визначали згідно з наказом № 436 МОЗ України від 03.07.2006 року за клінічним протоколом обстеження: за результатами збору анамнезу та скарг, клінічного огляду, лабораторного та імунологічного стану, інструментального обстеження - ЕКГ, ЕхоКГ та рентгенографія органів грудної порожнини з визначенням кардіоторакального індексу. Діагноз формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією кардіологів України в 2008 році та адаптованою до МКХ-10 перегляду.

Відповідно до перебігу міокардиту хворі були розподілені на гострий міокардит – 30 хворих та хронічний – 30 хворих. У всіх хворих були констатовані прояви серцевої недостатності від I до IV функціонального класу за критеріями NYHA (ФК СН). В залежності від ФК СН та тяжкості міокардиту (легкий, середньої тяжкості та тяжкий) всі хворі були розподілені на 3 групи:

1-а група включала 12 пацієнтів з легким ступенем тяжкості міокардиту та серцевою недостатністю I, II ФК за NYHA. Із них: чоловіків - 4 (33,3%), жінок – 8 (66,6%); гострий перебіг міокардиту – 6 (50%) хворих, хронічний міокардит – 6 (50%) хворих.

2-а група включала 26 пацієнтів з середньою тяжкістю міокардиту та серцевою недостатністю II, III ФК за NYHA. У 14 хворих було діагностовано гострий міокардит (53,8%), у 12 - хронічний (46,2%). Із них чоловіків – 10 (38,5%), жінок – 16 (61,5%)

3-а група включала 22 пацієнти з тяжким міокардитом та III, IV ФК серцевої недостатності за NYHA, в тому числі 9 (81,8%) чоловіків і 2 (18,2%) жінки. У 10 (45,5%) хворих – гострий міокардит, у 12 (54,5%) – хронічний міокардит.

Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, без проявів кардіальної патології, зіставних за віком і статтю з хворими основної групи.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: клінічні прояви ішемічної хвороби серця (ІХС), виражена артеріальна гіпертензія, набуті та вроджені вади серця, кардіоміопатія.

Стан активності запального процесу у хворих оцінювали за допомогою загальноприйнятих досліджень крові. З використанням тест-систем ІФА визначали в сироватці крові концентрацію прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 α (ІЛ-1 α), а також рівень протизапального цитокіну-інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Використовували тест-системи виробництва ООО «Цитокін» (Росія).

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- та двомірної ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті HDI 1500 (PHILIPS, Нідерланди), з використанням селекторного, широкосмугового датчика із частотою 3-8 МГц у «В» режимі [3].

Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за глобальними ЕХО-кардіографічними показниками: ФВ – фракція викиду, КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір ЛШ. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевий систолічний об'єм ЛП (КСО ЛП).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась із використанням параметричних і непараметричних методів біостатистики за допомогою програм EXCEL-2003® і Биостатистика 4.03. Для парного порівняння показників у групах застосовано критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона, точний критерій Фішера; для множинного – однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Взаємозв'язок між показниками оцінювався за коефіцієнтом парної кореляції Спірмена (r) і коефіцієнтом детермінації (r^2). Критичний рівень статистичної значущості приймався $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10) свідчить, що дисбаланс цитокінів розвивається як при гострому, так і при хронічному міокардиті (табл.1). При гострому міокардиті більш реагує ІЛ-1 α , який підвищується на 72% від показників контрольної групи; при хронічному міокардиті – суттєво (на 71%) зростає рівень ФНП- α ($p < 0,001$). При цьому рівень ФНП- α у сироватці крові хворих на хронічний міокардит достовірно перевищує (на 23%; $p < 0,05$) аналогічний показник у групі з гострим міокардитом. Показники протизапального ІЛ-10 не мають статистично значущих відмінностей. Середні рівні С-реактивного протеїну відрізняються достовірно ($p < 0,001$) між групами з гострим та хронічним міокардитами та з контрольною групою.

Аналіз розподілу хворих за перебігом міокардиту та функціональним класом СН дозволив виявити різницю реагування цитокинової ланки в залежності від тяжкості захворювання (табл. 2).

Баланс цитокінів при міокардитах легкого та середнього ступеня тяжкості суттєво не відрізнявся ($p > 0,10$), тому дані було об'єднано.

Таблиця 1

Стан цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10) у залежності від перебігу міокардиту ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Гострий міокардит (n=30)	Хронічний міокардит (n=30)
ФНП- α , пкг/мл	3,9 \pm 0,21	5,8 \pm 0,31* [^]	6,7 \pm 0,32* [^]
ІЛ-1, пкг/мл	80,1 \pm 4,22	137,9 \pm 6,5*	129,9 \pm 6,8*
ІЛ-10, пкг/мл	3,8 \pm 0,21	3,9 \pm 0,23	4,2 \pm 0,22
СРП, мг/мл	5,67 \pm 0,23	18,1 \pm 0,8* ^{^^}	7,79 \pm 0,38* ^{^^}

Примітки: 1. * - $p < 0,001$ в порівнянні з контрольною групою; 2. [^] - $p < 0,05$; ^{^^} - $p < 0,001$ між групами гострого та хронічного міокардиту

У всіх хворих з гострим міокардитом показники прозапального ІЛ-1 підвищені майже на 60% у порівнянні з контрольною групою. Хронічний міокардит характеризується зростанням рівня ІЛ-1 при легкому і середньотяжкому перебігу на 22%, при тяжкому міокардиті – в 2,5

разу. Рівень ФНП- α при важкому перебігу захворювання підвищується в 2,5 разу при хронічному та в 2,7 разу при гострому міокардиті. Це призводить до вираженої системної запальної реакції та структурно-функціональних змін серця.

Таблиця 2

Баланс цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10) та СРП у залежності від ступеня тяжкості та перебігу міокардиту ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Гострий міокардит (n=30)		Хронічний міокардит (n=30)	
		легкий та середньотяжкий перебіг (n=20)	тяжкий перебіг (n=10)	легкий та середньотяжкий перебіг (n=18)	тяжкий перебіг (n=12)
ФНП- α , пкг/мл	3,9 \pm 0,21	3,5 \pm 0,16	10,54 \pm 0,43*	4,7 \pm 0,23*	9,8 \pm 0,47**
ІЛ-1, пкг/мл	80,1 \pm 4,22	131,2 \pm 6,56**	126,6 \pm 4,9**	98,3 \pm 3,9**	197,3 \pm 9,8**
ІЛ-10, пкг/мл	3,8 \pm 0,21	4,63 \pm 0,22*	4,03 \pm 0,18	4,3 \pm 0,16	4,05 \pm 0,19
СРП, мг/мл	5,67 \pm 0,69	22,6 \pm 1,12**	35,6 \pm 1,5**	12 \pm 0,55**	10,6 \pm 0,48**

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$ в порівнянні з контрольною групою

Легкий та середньотяжкий перебіг гострого та хронічного міокардиту супроводжується підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 на 22% ($p < 0,05$) та 13% ($p = 0,07$) відповідно. Це призводить до обмеження секреції прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, синтезу гострофазових білків – СРП та системної запальної реакції. При

тяжкому перебігу гострого та хронічного міокардиту протизапальний цитокін ІЛ-10 мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,10$) на 6%.

Взаємозв'язок загальноприйнятих лабораторних показників (лейкоцитів, ШОЕ, СРП), цитокінового балансу з функціональним класом СН надано у таблиці 3.

Лабораторні показники та рівень цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10) у хворих на міокардит із різним ФК серцевої недостатності (M \pm m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на міокардит за ФК СН (n=60)		
		I-II ФК (n=12)	II-III ФК (n=26)	III-IV ФК (n=22)
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	5,4 \pm 0,3	5,38 \pm 0,69	7,83 \pm 0,35**	8,55 \pm 0,49**
ШОЕ, мм/г	6,13 \pm 0,37	8,18 \pm 0,47**	11,84 \pm 0,54**	15,45 \pm 0,73**
СРП, мг/мл	5,67 \pm 0,23	6,98 \pm 0,16**	14,46 \pm 0,72**	24,81 \pm 1,13**
ФНП- α , пкг/мл	3,9 \pm 0,21	4,03 \pm 0,15	4,44 \pm 0,24	10,17 \pm 0,51**
ІЛ-1, пкг/мл	80,1 \pm 4,21	84,08 \pm 4,65	134,21 \pm 6,98**	165,20 \pm 8,09**
ІЛ-10, пкг/мл	3,8 \pm 0,21	4,71 \pm 0,18**	5,13 \pm 0,24**	3,07 \pm 0,15*

Примітка: * - p<0,05; ** - p<0,005 в порівнянні з контрольною групою

З таблиці 3 видно, що найбільш відомі показники запалення (ШОЕ, лейкоцити, СРП) у хворих на легкі форми міокардиту з I-II ФК у порівнянні з контрольною групою лише мають тенденцію до клінічно значущого підвищення. Суттєва різниця лабораторних показників із контрольною групою спостерігається тільки при тяжкому перебігу міокардиту з ХСН III-IV ФК, що пов'язано зі значним запальним процесом у міокарді.

Кількісний показник СРП у сироватці крові хворих III-IV ФК СН (24,81 \pm 1,13 мг/мл) перевищує відповідний рівень у контрольній групі (5,67 \pm 0,23 мг/мл) майже в 5 разів, а рівень ШОЕ – у 2,5 разу. Визначено прямий кореляційний зв'язок СРП з ФК ХСН – r=0,33 (p<0,001). Таким чином, СРП є діагностичним показником імуннопатологічного процесу у хворих з різними перебігами міокардиту, який підвищується відповідно до зростання ФК СН.

Аналізуючи отримані дані, ми встановили, що у пацієнтів з I-II ФК СН виявлена лише тенденція до збільшення ФНП- α та ІЛ-1. У цих хворих простежується збільшення (p<0,005) протизапального цитокіну ІЛ-10 у плазмі крові до 4,71 \pm 1,81 пкг/мл. Це можна розцінювати як нормальне реагування імунної системи на запальний процес у міокарді, який спрямований на підтримку гомеостазу. Імунна система сприяє затуханню запального процесу при легкому перебігу міокардиту та ФК ХСН I-II ст.

У хворих із середньотяжким перебігом міокардиту та II-III ФК СН у порівнянні з кон-

трольною групою рівень ФНП- α мав тенденцію до підвищення (p<0,10), достовірно підвищувались рівні ІЛ-1 (на 68%; p<0,001) та ІЛ-10 (на 35%; p<0,001). Це треба розглядати як важливий компонент перебігу міокардиту середньої тяжкості. У хворих цієї групи спостерігаються помірні ознаки порушення балансу в системі цитокінів – активується прозапальний компонент та як елемент взаєморегуляції підвищується протизапальний компонент.

Розвиток та активація імунного запалення при зростанні ФК СН, з підвищенням лейкоцитів, макрофагів, викликає підвищення синтезу прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1 у хворих із тяжким перебігом міокардиту. Так, при III та IV ФК СН спостерігається достовірне (p<0,001) підвищення ІЛ-1 в 2,1 разу в порівнянні з контрольною групою. Значно підвищується ФНП- α (в 2,6 разу; p<0,001). ІЛ-10 у хворих на тяжкий міокардит, ускладнений СН III-IV ФК за NYHA, навпаки, достовірно знижується в порівнянні з контролем (на 19%; p<0,05). Цей виражений дисбаланс цитокінів – підвищення ФНП- α та ІЛ-1 на тлі зниження протизапального ІЛ-10, відображає взаємозв'язок з прогресуванням серцевої патології, ремоделюванням серця, високим ФК СН, а також можливий вплив на розвиток серцевої смерті [4,15,16].

Дисбаланс цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 та загальноприйнятих лабораторних показників запалення (ШОЕ, лейкоцитів, СРП) у хворих на міокардит різних груп у залежності від ФК СН наданий на рис. 1, 2.

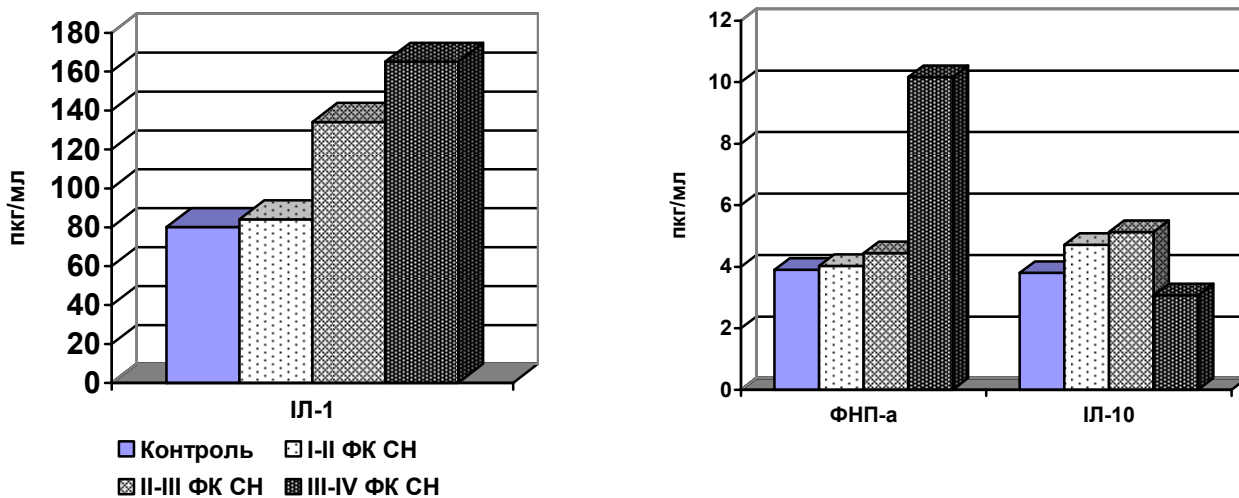


Рис. 1. Баланс цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 у хворих на міокардит у залежності від ФК СН

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ФК СН хворих та рівнем СРП і ШОЕ – коефіцієнт парної кореляції Спірмена дорівнював $r=0,33$ та $r=0,48$ відповідно ($p<0,001$). Між ФК СН та рівнями ІЛ-1 α і ФНП- α коефіцієнт кореляції склав $r=0,48$ і $r=0,41$ відповідно

($p<0,001$). Треба вказати на наявність тісного нелінійного (різноспрямованого) зв'язку між протизапальним ІЛ-10 та ФК СН, про що свідчить величина коефіцієнту детермінації $r^2=0,51$ ($p<0,001$).

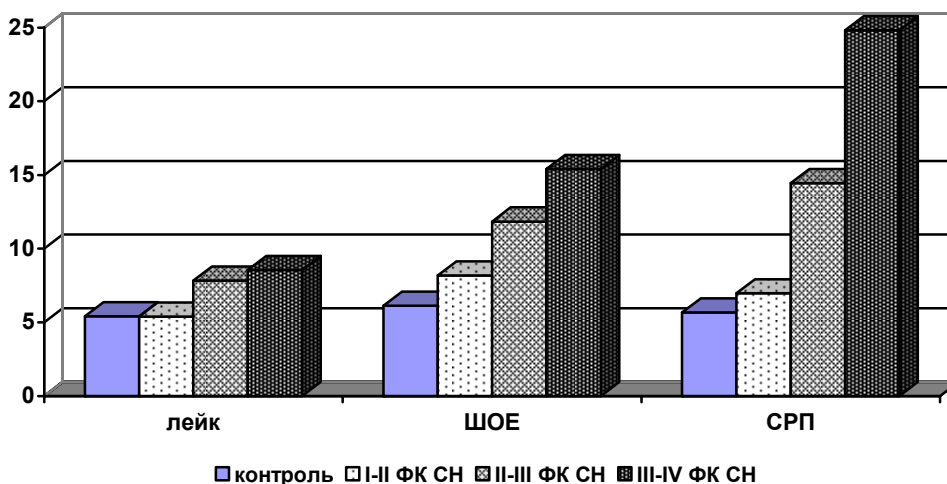


Рис. 2. Рівень лейкоцитів, ШОЕ і СРП у хворих на міокардит у залежності від ФК СН

У хворих із легким перебігом міокардиту спостерігались збережені структурно-функціональні показники серця: КСР ЛШ складала

$2,89\pm0,16$ см ($p>0,10$ в порівнянні з контролем), ФВ – $50,63\pm4,5\%$ ($p<0,001$), КДР ЛШ – $4,84\pm0,11$ см ($p<0,001$).

Взаємозв'язок структурно-функціональних показників серця із тяжкістю міокардиту (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Перебіг міокардиту		
		легкий (n=12)	середньотяжкий (n=26)	тяжкий (n=22)
КСР, см	2,88±0,14	2,89±0,16	4,5±0,12**	5,1±0,15**
КДР, см	4,22±0,24	4,84±0,11*	5,99±0,13**	6,53±0,16**
ФВ, %	63,7±3,02	50,63 ±4,5**	44,21±2,0**	34,54±7,03**

Примітка: * - p<0,05; ** - p<0,001 в порівнянні з контрольною групою

Структурно-функціональні показники у хворих із середньотяжким перебігом міокардиту вказують на достовірне (p<0,001) зростання порожнин серця (КСР – на 56%, КДР – на 42%) та зниження скорочувальної функції ЛШ (ФВ – на 31%) в порівнянні з контролем.

Особливостями структурно-функціональних показників у хворих на тяжкий міокардит було суттєве (p<0,001) збільшення розмірів ЛШ (КСР – на 77%, КДР – на 55%) та зниження скорочувальної функції ЛШ у 1,8 разу (до 34,54 ± 7,03%).

Останніми роками рівню ФНП-а надається особливо важливе значення при ремоделюванні міокарда [9]. Ми спостерігали достовірний (p<0,05-0,001) кореляційний зв'язок між показниками інтерлейкінів та структурно-функціональними змінами серця при міокардиті. Прямий кореляційний зв'язок визначено між ФНП-а та КСР (r= 0,60), ФНП-а та КДР (r= 0,53), ІЛ-1 та КСР (r= 0,40), ІЛ-1 та КДР (r= 0,35); зворотний – між ФНП-а та ФВ (r= -0,51), ІЛ-1 та ФВ (r= -0,37). Таким чином, дисбаланс у системі цитокінів (зростання ФНП-а, ІЛ -1 та зміни ІЛ-10) та погіршення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки веде до зростання ФК СН у хворих на міокардит.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про існування тісного взаємозв'язку між дисбалансом цитокінів у плазмі крові хворих на міокардит, запаленням та прогресуванням серцевої недостатності. Навіть при відсутності значних запальних змін, за даними лабораторних рутинних досліджень, у хворих на міокардит може розвиватися гіперпродукція прозапальних цитокінів, що призводить до ремоделювання порожнин серця та розвитку серцевої недостатності. Активація системи цитокінів, особливо ФНП-а, при міокардиті відіграє значну роль у реалізації системного імунозапального процесу

та може використовуватися як маркер прогресування ФК СН.

При аналізі клінічного стану хворих визначено, що порушення ритму по типу постійної форми фібриляції передсердь, порушення провідності по типу AV- блокади 1-3 ступеня, значне збільшення розмірів лівого шлуночка, серцева недостатність III-IV ФК розвивалися у хворих на міокардит при значному дисбалансі цитокінової системи (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-10).

ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (ФНП-α, ІЛ-1) та зниження протизапального ІЛ-10 у хворих на міокардит призводять до структурно-функціональних змін серця (підвищення КСР, КДР та зниження ФВ), дисфункції ЛШ та серцевої недостатності.

2. Між цитокіновим дисбалансом та функціональним класом серцевої недостатності спостерігається тісний кореляційний зв'язок. Найбільш він виражений при IV ФК серцевої недостатності.

3. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між структурно-функціональними змінами серця та тяжкістю перебігу міокардиту. При легкому перебігу міокардиту структурно-функціональні зміни серця (КСР, КДР, ФВ) практично не розвиваються. При середній тяжкості міокардиту спостерігаються незначні структурно-функціональні зміни серця - помірно підвищені КСР, КДР та помірно знижено ФВ. При міокардиті тяжкого перебігу спостерігаються виражені структурно-функціональні зміни серця – дилатація порожнин серця, зниження ФВ.

4. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між рівнем цитокінів та тяжкістю перебігу міокардиту. При легкому та середньої тяжкості міокардитах баланс цитокінів можна розцінювати як адекватне реагування імунної системи на запальний процес у міокарді, спрямований на

затухання запалення в міокарді. При них достовірно підвищується протизапальний цитокін-ІЛ-10. ФНП-а залишається нормальним або незначно підвищеним при гострому та хронічному міокардиті. ІЛ-1 підвищується помірно в

обох групах хворих. При тяжкому перебігу міокардиту -значно, в декілька разів, підвищується ФНП-а та ІЛ-1. ІЛ-10 при цьому має лише тенденцію до незначного підвищення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Миокардиты // Международный мед. журнал.- 2000. -№1.- С.22-25.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активности в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. мед. часопис. -2001.- №6(14).- С.13-20.
3. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. – 5-е изд. – М.: Практическая медицина, 2008.- 415с.
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №3. – С.20-35.
5. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.- 288 с.
6. Караулов А.В. Клиническая иммунология.- М.: 2000.- 445с.
7. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 // Врачеб. практика.-2001. - №2. -С.94-98.
8. Коваленко В.М., Онищенко О.В., Рябенко Д.В. Вивчення виживаності та функції ризику смерті у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю різного генезу: результати 5-річного проспективного дослідження // Укр. мед. часопис. – 2008.- №4 (66). - С. 32-36.
9. Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Механизмы развития и направления патогенетической терапии вирусного миокардита // Укр. кардиол. журнал.-2000.- №1.- С. 104-109.
10. Коваленко В.М., Ілляш М.Г., Червонописька О.М. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та ознаки ремоделювання лівого шлуночка у хворих з міокардитами // Укр. ревматол. журнал. - 2000.-№2. -С.34-36.
11. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. - К.: Моріон, 2007.- 128с.
12. Коваленко В.М., Несукай О.Г. Некоронарогенні хвороби серця: Практичний посібник / За ред. В. М. Коваленка.- К.: МОПІОН, 2001.- 480 с.
13. Несукай Е.Г., Ілляш М.Г. Миокардит как полиэтиологическое заболевание // Укр. кардиол. журнал. -1995 -№2.-С.63-69.
14. Несукай Е.Г., Ілляш М.Г. Миокардит. Современное состояние проблемы // Укр. кардиол. журнал. - 1994. - №3. -С.94-99.
15. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т.2, №3. –С. 6-21.
16. Роль иммунопатологических реакций в развитии миокардита /В. М. Коваленко, Т. И. Гавриленко, М.Г. Ілляш [и др.] // Укр. медичний часопис. -2001.- №1. - С.54-57.
17. Яблучанский Н. И. Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины // Medicus Amicus. -2004. -№6. – С. 1-3.
18. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol / D. Skudicky, A. Bergmann, K. Sliwa [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1083-1088.
19. Clinical trials update / A. Louis, J. G. Cleland, S. Crabbe [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2001. – Vol. 3. – P. 381-387.
20. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Skudicky, G. Candy [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1091-1093.

