

УДК 616.12-008.46-02:616.127-005.8-07

ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Павлюкова Е.Н., Суслова Т.Е., Кузьмичкина М.А., Огуркова О.Н., Карпов Р.С.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: pavluk@cardio.tsu.ru

Цель. Определить связи содержания уровней провоспалительных цитокинов с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и по окружности у пациентов с ИБС, имевших тяжелую левожелудочковую дисфункцию и у пациентов с ДКМП. Материалы и методы исследования. В исследование включен 41 пациент с ХСН III-IV функционального класса (ФК) NYHA (19 человек – с ДКМП, 24 – с ИБС). Исследования выполнены на ультразвуковых системах VIVID 7 exp. и VIVID 7 Dimension с оценкой деформационных свойств миокарда ЛЖ с помощью новой ультразвуковой технологии – двухмерной Speckle Tracking Imaging. Из провоспалительных цитокинов определяли TNF- α , IL-1 β и IL-6. Результаты. Глобальная деформация ЛЖ по окружности (Global Circumferential Strain) на уровне базальных сегментов статистически значимо ($U = 113,000$; $Z = -2,083$; $p = 0,037$) ниже на 65,89% при ДКМП по сравнению с величиной глобальной деформации ЛЖ по окружности на этом уровне у лиц с ИБС. Содержание в крови TNF- α , IL-1 β статистически значимо не различались между пациентами с ДКМП и ИБС. В обеих группах пациентов уровень TNF- α коррелировал с содержанием IL-6 ($r = 0,66$; $p = 0,01$; $r = 0,65$; $p = 0,006$ соответственно). Выявлена корреляционная связь IL-1 β с КСО и КДО ЛЖ у пациентов с ИБС и у пациентов с ДКМП. У пациентов с ДКМП глобальная скорость деформации ЛЖ в продольном направлении была связана с TNF- α и IL-6. Выводы. Установлено наличие связи между нарушенной контрактильностью и провоспалительными цитокинами при ХСН, особенно в группе пациентов с ДКМП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, деформация миокарда, провоспалительные цитокины

GLOBAL DEFORMATION OF THE LEFT VENTRICLE AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE

Pavlyukova E.N., Suslova T.E., Kuzmichkina M.A., Ogurkova O.N., Karpov R.S.
FSBI «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy,
Tomsk, e-mail: pavluk@cardio.tsu.ru

The aim. Define relations content of proinflammatory cytokines with the global left ventricular strain in the longitudinal direction and along the circumference in patients with coronary artery disease who had severe left ventricular dysfunction and in patients with dilated cardiomyopathy. Materials and methods. The study included 41 patients with CHF III-IV functional class (FC) NYHA (19 people – with DCM, 24 – CHD). The studies were performed on the ultrasound systems VIVID 7 exp., And VIVID 7 Dimension with the assessment of deformation properties of myocardium using a new ultrasound technology – the two-dimensional Speckle Tracking Imaging. Of pro-inflammatory cytokines were measured TNF- α , IL-1 β and IL-6. Results. Global LV strain in a circle (Global Circumferential Strain) at the basal segments significantly ($U = 113,000$; $Z = -2,083$; $p = 0,037$) down 65,89% in DCM compared with the value of a global deformation of the LV in a circle at this level in patients with coronary artery disease. Blood levels of TNF- α , IL-1 β were not significantly different between patients with dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. In both groups the level of TNF- α correlated with the content of IL-6 ($r = 0,66$; $p = 0,01$; $r = 0,65$; $p = 0,006$, respectively). Correlation IL-1 β with CSR and EDV LV in patients with coronary artery disease and in patients with dilated cardiomyopathy. In patients with dilated left ventricular global strain rate in the longitudinal direction was associated with TNF- α and IL-6. Conclusions. Established a link between impaired contractile and pro-inflammatory cytokines in CHF, particularly in patients with dilated cardiomyopathy.

Keywords: heart failure, myocard deformation, pro-inflammatory cytokines

В последние годы сформировалась иммунопатологическая концепция хронической сердечной недостаточности (ХСН). Механизмы, лежащие в основе цитокин-обусловленного повреждения миокарда и нарушения его сократительной функции, многообразны. В патогенезе ХСН установлена роль фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина-1 бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8, интерлейкина-10, интерлейкина-18, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора роста [9]. Показано, что степень повышения концентрации цитокинов напрямую взаимосвязана с клинической вы-

раженностью ХСН, и выявлена связь цитокинов с концентрацией предсердного натрийуретического пептида, а также содержанием других нейрогормонов.

В настоящее время с позиции контрактильности левого желудочка (ЛЖ) рассматривают деформацию миокарда. Глобальная и регионарная деформация ЛЖ в продольном направлении коррелирует с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, оцениваемой как инвазивно, так и при стандартной двухмерной ЭхоКГ [7]. Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении и по окружности снижена у больных с систолической сердечной недостаточностью [7]. На сегодняшний

день не освещен вопрос о взаимосвязи деформационных свойств ЛЖ с уровнями провоспалительных цитокинов при ХСН.

Целью исследования явилось определение связи содержания уровней провоспалительных цитокинов с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и по окружности у пациентов с ИБС и ДКМП, имевших сердечную недостаточность.

Материал и методы исследования

Анализ выполнен у 41 пациента с ХСН III-IV функционального класса (ФК) согласно NYHA. Исходя из генеза ХСН, у 19 больных имела место дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), а 24 пациента были с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Клиническая характеристика больных обеих групп приведена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ДКМП и ИБС

Показатели	ДКМП (n = 17)	ИБС (n = 24)
Половое соотношение, муж/жен	13/4	19/4
Возраст, г.	46,25 ± 10,3	53,428 ± 3,552
Стенокардия напряжения III –IV ФК	0	21
Функциональный класс СН III/IV	11/6	17/7
Частота сердечных сокращений, уд. в мин.	72,46 ± 15,07	76,021 ± 4,362
Систолическое давление	108,102 ± 4,131	114,024 ± 6,631
Диастолическое давление	71,024 ± 7,595	71,024 ± 7,595
Эхокардиографические показатели		
МЖП, мм	7,07 ± 0,72	7,88 ± 1,03
ЗСЛЖ, мм	8,08 ± 0,67	8,30 ± 0,83
КДР, мм	69,21 ± 6,22	72,05 ± 4,34
КСР, мм	58,38 ± 6,91	61,16 ± 8,69
КДО, мл на уровне 4 камер	239,40 ± 60,31	257,72 ± 67,28
КСО, мл	169,42 ± 47,19	180,31 ± 52,31
ФВ ЛЖ, %	29,39 ± 3,13	30,05 ± 3,16
КДО, мл на уровне 2 камер	240,70 ± 54,81	257,27 ± 56,75
КСО, мл	168,58 ± 50,15	182,81 ± 52,98
ФВ ЛЖ, %	30,49 ± 3,02	29,37 ± 2,01
Общая ФВ ЛЖ, %	29,11 ± 4,06	31,06 ± 3,94
Индекс нарушения локальной сократимости, усл.ед.	2,533 ± 0,115	2,600 ± 0,115
ЛП максимальный объем, мл	103,78 ± 38,83	94,48 ± 22,91
Тип диастолической дисфункции ЛЖ: I/II/III	5/9/3	8/14/2

Критериями включения больных в это исследование служили: ФВ ЛЖ менее 40%, КДО ЛЖ (оцениваемый по Simpson) 180 мл и более; ИИЛС 2 и более; ширина комплекса QRS_{ЭКГ} менее 100 мс, для ДКМП – неизмененные коронарные артерии по данным ангиографии и нормальный уровень артериального давления, для ИБС – степень стеноза 75% и более левой коронарной артерии и/или трех коронарных артерий. У всех больных, включенных в это исследование, получено письменное информированное согласие.

Исследования выполнены на ультразвуковых системах VIVID 7 exp. и VIVID 7 Dimension (GE Healthcare) с использованием матричных секторных фазированных датчиков M3S (1,5–4,0 MHz) и M4S (1,5–4,3 MHz). ЭхоКГ в двухмерном режиме выполнена по стандартной методике из парастеральной (по короткой оси ЛЖ на уровнях базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ). КДО, КСО и ФВ ЛЖ рассчитывали с использованием метода Simpson и опции «*autoEF*». Индекс нарушения локальной сократимости (ИИЛС) ЛЖ рассчитывали по степени сократимости каждого из 17 сегментов. В качестве показателя глобальной систолической

функции ЛЖ оценили показатель глобальной деформации и скорости деформации во время систолы в продольном направлении (Global Longitudinal Strain/Strain Rate) и по окружности (Global Circumferential Strain/Strain Rate) [7]. В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла, а затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии – двухмерной Speckle Tracking Imaging с использованием soft-программы (Echopac PC (версия 110.00), GE Healthcare).

Содержание в крови провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистический анализ данных. Проверка гипотезы о гауссовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) отвергла эту гипотезу, поэтому был выполнен тест Манна–Уитни (Manna–Whitney U). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметриче-

ского рангового коэффициента Спирмена. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижнего и верхнего квартилей. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении и по окружности у пациентов с ДКМП и ИБС. Значения глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности у пациентов с ИБС, имевших тяжелую левожелудочковую дисфункцию и у пациентов с ДКМП, приведены в табл. 2.

Значения глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу снижены у пациентов обеих групп, и это является логичным, поскольку величина деформации

ЛЖ коррелирует с ФВ ЛЖ [10]. Не выявлено статистически значимых различий в величинах глобальной деформации и скорости глобальной деформации в продольном направлении в систолу между пациентами с ДКМП и ИБС. Глобальная деформация ЛЖ по окружности (Global Circumferential Strain) на уровне базальных сегментов статистически значимо ($U = 113,000$; $Z = -2,083$; $p = 0,037$) ниже на 65,89% при ДКМП по сравнению с величиной глобальной деформации ЛЖ по окружности на этом уровне у лиц с ИБС (табл. 2), а скорость глобальной деформации по окружности ЛЖ на уровне базальных сегментов не различалась между пациентами обеих групп. Глобальная деформация и скорость глобальной деформации (Global Circumferential Strain/Global Circumferential Strain Rate) в период систолы на уровне папиллярных мышц и верхушечных сегментов были сниженными и статистически значимо не различались между пациентами с ДКМП и ИБС.

Таблица 2

Значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности у базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки у пациентов с ИБС и ДКМП

Показатель	Пациенты	<i>n</i>	$M \pm SD$	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Global Longitudinal Strain base, %	ИБС ДКМП	24 17	$-6,038 \pm 2,803$ $-4,943 \pm 2,687$	-5,900 -6,240	-6,200 -6,940	-4,300 -2,440
Global Longitudinal Strain Rate base, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,209 \pm 0,225$ $-0,288 \pm 0,119$	-0,320 -0,310	-0,380 -0,400	-0,220 -0,170
Global Longitudinal Strain PM, %	ИБС ДКМП	24 17	$-6,666 \pm 4,085$ $-4,257 \pm 1,856$	-5,940 -4,850	-7,300 -5,750	-4,200 -2,515
Global Longitudinal Strain Rate PM, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,394 \pm 0,255$ $-0,237 \pm 0,140$	-0,370 -0,180	-0,380 -0,385	-0,280 -0,140
Global Longitudinal Strain Apex, %	ИБС ДКМП	24 17	$-6,433 \pm 2,478$ $-5,791 \pm 3,367$	-6,600 -5,100	-7,700 -8,400	-4,840 -3,865
Global Longitudinal Strain Rate Apex, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,335 \pm 0,125$ $-0,365 \pm 0,181$	-0,370 -0,340	-0,380 -0,520	-0,280 -0,270
Global Circumferential Strain base, %	ИБС ДКМП	24 17	$-5,342 \pm 2,237$ $-3,260 \pm 2,760$	-5,000 -3,220	-8,060 -4,470	-3,500 -2,760
Global Circumferential Strain Rate base, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,332 \pm 0,192$ $-0,268 \pm 0,210$	-0,250 -0,220	-0,410 -0,310	-0,200 -0,210
Global Circumferential Strain PM, %	ИБС ДКМП	24 17	$-4,141 \pm 2,885$ $-3,161 \pm 2,500$	-4,060 -3,090	-5,500 -4,380	-2,895 -2,500
Global Strain Rate PM, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,210 \pm 0,095$ $-0,166 \pm 0,140$	-0,195 -0,310	-0,300 -0,280	-0,095 -0,140
Global Circumferential Strain Apex, %	ИБС ДКМП	24 17	$-4,584 \pm 2,340$ $-3,800 \pm 7,129$	-5,235 -4,220	-5,780 -4,300	-2,340 -3,560
Global Circumferential Strain Rate Apex, c^{-1}	ИБС ДКМП	24 17	$-0,260 \pm 0,123$ $-0,270 \pm 0,210$	-0,290 -0,280	-0,340 -0,280	-0,180 -0,210

Содержание провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с ДКМП и ИБС. Содержание в крови TNF- α , IL-1 β статистически значимо не различались между пациентами с ДКМП и ИБС (табл. 3) за исключением уровня IL-6, значение которого было ниже у больных с ИБС.

В обеих группах пациентов уровень TNF- α коррелировал с содержанием IL-6 ($r = 0,66$; $p = 0,01$; $r = 0,65$; $p = 0,006$ соответственно). Это можно объяснить тем, что TNF- α является одним из активаторов синтеза IL-6 [5].

Таблица 3

Содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с ДКМП и ИБС с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

Показатель	Больные	n	M ± SD	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
TNF-α	ИБС	24	1,869 ± 1,441	1,964	0,755	2,464
	ДКМП	17	2,679 ± 1,422	2,402	1,503	3,710
IL-1β	ИБС	24	1,341 ± 0,312	1,341	1,050	1,592
	ДКМП	17	1,425 ± 0,288	1,355	1,155	1,685
IL-6	ИБС	24	2,853 ± 1,024	2,511	2,057	3,631
	ДКМП	17	7,304 ± 2,245	4,924	2,398	5,702

Взаимосвязь внутрисердечной гемодинамики, ФВ ЛЖ и глобальной деформации ЛЖ с провоспалительными цитокинами. Выявлена корреляционная связь IL-1β с КСО и КДО ЛЖ у пациентов с ИБС ($r = -0,67$; и $r = -0,56$ для КДО и КСО на уровне 4 камер; $r = -0,62$; и $r = -0,52$ для КДО и КСО на уровне 2 камер соответственно) и у пациентов с ДКМП ($r = -0,70$; и $r = -0,70$ для КДО и КСО на уровне 4 камер; $r = -0,86$; и $r = -0,84$ для КДО и КСО на уровне 2 камер соответственно). Не было обнаружено корреляционных связей TNF-α и IL-6 с показателями внутрисердечной гемодинамики и ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп. Отсутствие корреляционных связей IL-6 с показателями внутрисердечной гемодинамики и ФВ ЛЖ согласуется с данными Yan A. T. с соавт. [11].

Выявлены различия в корреляционных связях содержания провоспалительных цитокинов с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении. В отличие от пациентов с ИБС у лиц с ДКМП глобальная скорость деформации ЛЖ в продольном направлении была связана с TNF-α и IL-6 ($r = -0,54$ и $r = -0,55$ на уровне 4 камер, $r = -0,51$ и $r = -0,55$ на уровне 2 камер, $r = -0,72$ и $r = -0,74$ на уровне 5 камер). Только в группе пациентов с ДКМП содержание IL-1β в плазме крови коррелировало со значениями глобальной деформации и со скоростью глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS_{4c}: $r = -0,57$; GLSR_{4c}: $r = -0,70$; GLS_{2c}: $r = -0,87$; GLSR_{2c}: $r = -0,90$; GLS_{5c}: $r = -0,65$; GLSR_{5c}: $r = -0,51$ соответственно). Анализ взаимосвязей глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ по окружности с провоспалительными цитокинами выявил следующее. Только у пациентов с ДКМП глобальная скорость деформации ЛЖ по окружности (Global Circumferential Strain Rate_{MV}) на уровне базальных сегментов и на уровне папиллярных мышц (Global Circumferential Strain Rate_{PM}) связана с TNF-α ($r = -0,53$ и $r = -0,85$), а значения глобальной деформации ЛЖ на этих уровнях не коррелировали с данным цитокином.

Следует отметить, глобальная деформация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов коррелировала с TNF-α ($r = 0,56$) в группе лиц с ИБС и аналогичная связь отсутствовала у пациентов с ДКМП.

Yan A. T. и соавт. была установлена связь между IL-6 и сегментарными значениями деформации сегментов межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ по окружности, оцениваемой с помощью магнитнорезонансной томографии у мужчин и у женщин с отсутствием какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [11]. Однако в нашем исследовании IL-6 коррелировал с величиной глобальной деформации ЛЖ по окружности на уровне базальных сегментов (Global Circumferential Strain_{MV}) только при ДКМП и данная связь отсутствовала у пациентов с ИБС. Глобальная деформация и глобальная скорость деформации по окружности на уровне папиллярных мышц и верхушечных сегментов также не была связанной с IL-6 как при ДКМП, так и ИБС.

Глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне базальных сегментов коррелировала с IL-1β только при ДКМП, в то время как глобальная скорость деформации ЛЖ по окружности на этом уровне не была связана с этим провоспалительным цитокином.

Таким образом, полученные данные подтвердили наличие связи между нарушенной контрактильностью и провоспалительными цитокинами при ХСН, особенно в группе пациентов с ДКМП. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, согласно публикации Bozkurt V. с соавт., длительное введение в эксперименте TNF-α приводило к снижению сократительной способности миокарда и в последующем к необратимой дилатации полости ЛЖ [3]. Jobe L. J. с соавт. показали, что у крыс с экспериментально вызванной сердечной недостаточностью, обусловленной перегрузкой объемом, введение ингибитора TNF-α приводило к уменьшению ремоделирования ЛЖ [4]. Кардиодепрессивный эффект TNF-α связан, вероятно, с изменением кальциевого гомеостаза кле-

ток [1], активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [2]. Показано, что высокий уровень IL-6 способствует развитию левожелудочковой дисфункции вплоть до развития сердечной недостаточности. Это было подтверждено наличием связи IL-6 с тяжестью сердечной недостаточности [3]. В исследованиях *in vitro* повышение уровня IL-6 сопровождалось снижением сократительной функции миоцитов [6]. Показана также способность IL-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [8]. Доказано, что высокий уровень IL-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а повышенный уровень TNF- α – с увеличением смертности при ХСН. Установлено, что эффективность терапии, направленной на клинические проявления ХСН, в частности, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл и эналаприл) связана со снижением уровней TNF- α и IL-6.

Список литературы

1. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов мишеней. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2012. – 294 с.
2. Anker S.D., Egerer K., Vork H-D. Elevation soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – № 79. – P. 1426–1430.
3. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor a promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation* – 1998. – № 97. – P. 1382–1392.
4. Jobe L.J., Mele'ndez G.C., Levick S.P., Du Y., Brower G.L., Janicki J.S. TNF- inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – № 297. – P. 1462–1468.
5. Nicola N.A. Structural aspects of cytokine/receptor interactions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 766. – P. 253–262.
6. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Boldrick J.C., Oragui E.E., McCabe C., Welch S.B., Whitney A., O'Gara P., Nadel S., Relman D.A., Harding S.E., Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock // *Lancet* – 2004. – № 363. – P. 203–209.
7. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y., Mutlak D., Lessick J., Friedman Z., Global longitudinal Strain: a novel index of left ventricular systolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – № 17. – P. 630–633.
8. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation* – 2000. – P. 101:1767–1772.
9. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – № 95. – P. 3–8.
10. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – № 27. – P. 1201–1206.
11. Yan A.T., Yan R.T., Cushman M., Redheuil A., Tracy R.P., Arnett D.K., Rosen B.D., McClelland R.L., Bluemke D.A., Lima J.A.C. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *European Heart Journal* – 2010. – № 31. – P. 875–882.

References

1. Teplyakov A.T. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Tsitokinovaya ekspressiya, immunnaya aktivatsiya i zaschita organov misheney. Tomsk: Izd-vo Tom. Un-ta, 2012. pp. 294.
2. Anker S.D., Egerer K., Vork H-D. Elevation soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* 1997. no. 79. pp. 1426–1430.
3. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor a promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation* 1998. no. 97. pp. 1382–1392.
4. Jobe L.J., Mele'ndez G.C., Levick S.P., Du Y., Brower G.L., Janicki J.S. TNF- inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. no. 297. pp. 1462–1468.
5. Nicola N.A. Structural aspects of cytokine/receptor interactions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. Vol. 766. pp. 253–262.
6. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Boldrick J.C., Oragui E.E., McCabe C., Welch S.B., Whitney A., O'Gara P., Nadel S., Relman D.A., Harding S.E., Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock // *Lancet*. 2004. no. 363. pp. 203–209.
7. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y., Mutlak D., Lessick J., Friedman Z., Global longitudinal Strain: a novel index of left ventricular systolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. no. 17. pp. 630–633.
8. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation*. 2000. pp. 101:1767–1772.
9. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2005. no. 95. pp. 3–8.
10. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. no. 27. pp. 1201–1206.
11. Yan A.T., Yan R.T., Cushman M., Redheuil A., Tracy R.P., Arnett D.K., Rosen B.D., McClelland R.L., Bluemke D.A., Lima J.A.C. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *European Heart Journal* 2010. no. 31. pp. 875–882.

Рецензенты:

Тепляков А.Т., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск;
Нарциссова Г.П., д.м.н., заведующая лабораторией функциональной и лучевой диагностики, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск.
Работа поступила в редакцию 11.04.2013.