

Е.В. ХАЗОВА, О.В. БУЛАШОВА, В.Н. ОСЛОПОВ, Н.Р. ХАСАНОВ, О.А. КРАВЦОВА

УДК 616-07:616.127-005.8

Казанский государственный медицинский университет

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Булашова Ольга Васильевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

420123, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54, тел. (843) 296-14-03, e-mail: boulashova@yandex.ru

В статье приведены результаты изучения ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ассоциации с полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента (I/D) и ангиотензиногена. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции. Отмечено преобладание эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка у больных с ХСН госпитального регистра. Выявлена большая частота встречаемости D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с эксцентрическим ремоделированием, отсутствие пациентов с TT-генотипом гена ангиотензиногена в группе больных с концентрическим типом ремоделирования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда левого желудочка, ген ангиотензинпревращающего фермента, ген ангиотензиногена.

E.V. HAZOVA, O.V. BULASHOVA, V.N. OSLOPOV, N.R. HASANOV, O.A. KRAVTSOVA

Kazan state medical university

Kazan (Volga) Federal University

Genetic aspects remodeling of the myocardium at patients with decompensated chronic heart failure

The study reveals the left ventricular remodeling in patients with decompensated chronic heart failure (CHF) in association with angiotensin-converting enzyme (I/D) gene and angiotensinogen (M235T) polymorphism. Genotyping was performed through the use of polymerase chain reaction. Predominance of left ventricular heart eccentric type in patients with CHF was noted. A large incidence of the D allele angiotensin converting enzyme gene in patients with eccentric remodeling was revealed. The study results show absence of patients with the angiotensinogen gene TT-genotype in concentric myocardium remodeling group.

Keywords: chronic heart failure, left ventricular remodeling, angiotensin-converting enzyme gene, angiotensinogen gene.

Внимание исследователей к генетическим детерминантам в развитии ремоделирования миокарда левого желудочка продиктовано тем, что выраженность структурных изменений в сердечно-сосудистой системе лишь отчасти может быть объяснена с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. По мнению Е.В. Шляхто (2002), создание «молекулярного профиля» болезни позволит персонифицировать терапию с позиций эффективности без побочных или токсических эф-

фектов на другие органы и системы [1]. Учитывая важную роль нейроэндокринных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности, актуальным подходом является исследование полиморфизма генов, продукты экспрессии которых играют ведущую роль в инициации и прогрессировании этого процесса. Функциональная значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в процессах изменения геометрии сердца с позиций молекулярной генетики обусловлена,

вероятно, уровнем продукции ангиотензина II (АТ II), который в свою очередь частично зависит от экспрессии генов ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также плотности и функциональной активности рецепторов, представленных в миокарде и сосудах, т.к. их активация обладает антипролиферативным действием и индуцирует апоптоз [2].

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Развитие ГЛЖ сопровождается морфологическими, структурно-функциональными и биохимическими изменениями в миокарде [3]. Данные о наследственной предрасположенности к развитию ГЛЖ были обнаружены во Фрамингемском, а также в ряде других исследований [4, 5].

Продолжаются исследования взаимодействия двух основных составляющих миокардиальной дисфункции левого желудочка при хронической сердечной недостаточности (ХСН) — нарушения наполнения и сократительной способности [6].

Ряд исследований был предпринят для анализа влияния полиморфизма гена ангиотензиногена (АТГ) на поражение органов-мишеней, в частности ГЛЖ, и поражение сонных артерий. Их результаты оказались весьма противоречивы и существенно различались в обследованных популяциях. Так, в исследованиях А. Ishanov (1997) у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и атлетов (J. Karjalainen, 1999) была доказана ассоциация Т-аллеля гена ангиотензиногена (M235T) с ГЛЖ [7, 8]. В работе J.R. Jeng (1999) у больных артериальной гипертензией (АГ) с ТТ-генотипом отмечался больший индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ). По другим данным, полиморфизм по 235-й области АТГ не оказывал влияния на массу миокарда и поражение сосудов [9-11]. В исследовании R. Brugada et al. [12] было показано отсутствие влияния генотипа АТГ на выраженность ГЛЖ у больных ГКМП. У больных М-аллеля гена АТГ с хронической сердечной недостаточностью зарегистрированы большие размеры ЛЖ [13]. Таким образом, сегодня нет оснований считать структурный полиморфизм гена АТГ безусловно значимой детерминантой сердечно-сосудистого ремоделирования, однако его роль в этом процессе не исключается, особенно в плане возможных ген-генных взаимодействий.

Количество исследований по выяснению роли генотипа ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии ГЛЖ достаточно велико, но их весьма противоречивые результаты не позволяют на сегодняшний день сделать окончательного вывода об ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ и сердечно-сосудистого ремоделирования. Связь полиморфизма гена АПФ с ГЛЖ и ремоделированием сосудов представляется вероятной, но не доказанной [14].

Появились гипотезы о возможной роли полиморфизма гена АПФ в обратном развитии ГЛЖ при антигипертензивной терапии. Было показано, что носители DD-генотипа, возможно, имеют стойкую ГЛЖ, плохо поддающуюся регрессу при лечении [15, 16]. Академик В.А. Алмазов с соавторами в исследовании, проведенном в 2000 г. [17], не обнаружили связи генетического полиморфизма PАС (гены АПФ, ангиотензиногена и рецепторов ангиотензиногена II) с развитием ГЛЖ, но констатировали ассоциацию DD-генотипа АПФ с нарушением диастолической функции.

Обсуждается и роль I/D-полиморфизма в развитии фиброза миокарда, который клинически выражается в диастолической дисфункции левого желудочка. Так, по данным P.B. Clarkson (1997), соотношение пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка зависело от генотипа АПФ [18]. У пациентов с генотипом DD гена АПФ выявлено достоверное снижение

фракции выброса левого желудочка по сравнению с таковой у носителей II-генотипа [19].

Целью исследования было изучение морфо-функциональных особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью в ассоциации с полиморфизмом генов РААС.

Материал и методы исследования

Обследованы 56 мужчин (средний возраст $61,5 \pm 10,44$ г.) и 61 женщина (средний возраст $68,7 \pm 8,5$ г.) с хронической сердечной недостаточностью госпитального регистра, госпитализированные по поводу декомпенсации сердечной недостаточности с жалобами на одышку, симптомами задержки жидкости в организме. В группу сравнения были включены 30 условно здоровых мужчин и женщин соответствующего исследуемой группе возраста. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН», сформулированными Всероссийским научным обществом кардиологов и Обществом специалистов по сердечной недостаточности III пересмотра [20]. Всем пациентам определяли ФК ХСН на основании теста ходьбы и шкалы оценки клинического статуса Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева (ШОКС), проводили регистрацию стандартной ЭКГ.

Структурно-функциональное состояние миокарда исследовалось методом эхокардиоскопии (ЭхоКС) с расчетом показателя относительной толщины стенки (ОТС) $= (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР ЛЖ$. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по формуле R. Devereux $1,04 \cdot [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3]$ — 13,6. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За норму принимали ОТС до 0,45; ИММЛЖ у мужчин до 134 г/м^2 , у женщин — до 110 г/м^2 .

Материалом для генотипирования служили образцы ДНК, полученные из 5 мл цельной крови. Амплификация полиморфного участка гена ангиотензинпревращающего фермента (I/D) и гена ангиотензиногена осуществлялись методом ПЦР. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.

Результаты исследования

Анализ кардиальной патологии, послужившей причиной формирования ХСН, показал, что наиболее распространенной является ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 78% случаев, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) — 72%. Данные о перенесенном инфаркте миокарда получены у 35% больных с ХСН на фоне ИБС. Нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий зарегистрировано у 46% больных (13% пароксизмальная форма). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обращали на себя внимание: отягощенная наследственность (23%), дислипидемия (37%), курение (10%), избыточная масса тела (77%) и сахарный диабет (17%). Функциональные нарушения, соответствующие III ФК ХСН по NYHA, выявлены у 48% больных, II ФК — 43%. IV и I ФК диагностированы реже (6 и 3% соответственно). Суммарное значение баллов по ШОКС у всех обследуемых составило $4,1 \pm 2,5$ балла. Средняя величина ШОКС у больных I ФК — $2,6 \pm 0,5$, II ФК — $2,6 \pm 1,5$, III ФК — $4,4 \pm 1,9$, IV ФК — $9,2 \pm 2,9$ балла. Уровень систолического артериального давления (САД) у больных с артериальной гипертензией в среднем не превышал $146,8 \pm 25,5$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) — $86,8 \pm 14,5$ мм рт. ст.

Анализ параметров ЭхоКС пациентов с ХСН независимо от функционального класса обнаружил превышение конечного систолического размера левого желудочка (КСР) при сопоставлении с нормативными значениями.

Таблица 1.

Структурно-функциональные показатели сердца у больных с различными ФК ХСН

Параметры ЭхоКС	II ФК ХСН, n=50	III ФК ХСН, n=56	IV ФК ХСН, n=7	Группа сравнения
КДР (мм)	52,1±5,	58,4±9,7	63,8±7,0*	52,5±3,0
КСР (мм)	36,7±6,1	43,2±9,2	50,5±8,5*	37,2±9,1
РЛП (мм)	39,0±6,3*	42,6±7,8*	56,0±16,2*	35,3±4,7
ИММЛЖ (г/м ²) женщины	218,2±673,7*	280,6±110,8*	256,3±99,0*	110
ИММЛЖ (г/м ²) мужчины	236,4±62,1*	279,9±102,0*	306,7±24,7*	134
ОТС	0,41±0,07	0,37±0,07	0,24±0,10	0,45
ФВ (%)	55,3±8,4	50,1±9,6	41,5±10,9*	>50%

* — достоверное различие с показателями группы сравнения (p<0,05)

ставлении с референсными значениями (41,0±9,2 и 37,2±9,1 мм соответственно, p<0,05). Несмотря на нормальные значения фракции выброса в группе в целом (51,9±10,0%), ФВ различалась по функциональным классам. У больных II и III ФК ХСН — 55,33±8,39% и 50,12±9,6%, тогда как в IV ФК отмечено снижение сократительной способности миокарда — 41,5±10,9% (p<0,05). Как видно из таблицы 1, в исследуемой группе у всех пациентов выявлено увеличение ИММЛЖ (в среднем 257,16±98,10 г/м², p<0,05). Декомпенсация ХСН, столь характерная для исследуемой группы больных, сопровождалась увеличением объема камер сердца, снижением фракции выброса ЛЖ. В нашем исследовании было установлено увеличение конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, размеров левого предсердия (РЛП) и правого желудочка (РПЖ).

При анализе изменений показателей ремоделирования, таких как объемы ЛЖ в систолу и диастолу, ФВ, индекс ММЛЖ и относительная толщина стенок ЛЖ у пациентов со II по IV ФК ХСН, установлено, что данные параметры изменяются в худшую сторону по мере прогрессирования сердечной недостаточности. В таблице 1 представлены данные изменения размеров камер сердца и сократительной способности миокарда у больных со II-IV ФК ХСН.

В исследовании была поставлена задача изучения вариантов геометрической модели ремоделирования левого желудочка, поскольку, как известно, в разные стадии заболевания ремоделирование ЛЖ имеет свои особенности: изначально процесс носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса [21]. По мере прогрессирования ремоделирование приобретает дезадаптивный характер, с нарушением геометрии сердца и снижением сократительной способности [22]. По данным литературы, пациенты с сердечной недостаточностью могут иметь как концентрическую, так и эксцентрическую гипертрофию [23]. Концентрический тип геометрии ЛЖ имеет важные патофизиологические и прогностические последствия [24], обычно развивается в ответ на регулярные повышенные постнагрузки ЛЖ. С другой стороны, эксцентрическая гипертрофия обычно развивается в ответ на постоянные повышенные преднагрузки ЛЖ.

Для выявления различий в клиническом течении сердечной недостаточности с разными геометрическими моделями ЛЖ, а также определения частоты встречаемости полиморфизма изучаемых генов пациенты были разделены на 2 группы. Первая — с концентрическим типом ГЛЖ, была выявлена у 23% больных с ХСН и характеризовалась увеличенной ММЛЖ и относительной толщиной стенки левого желудочка. Вторую группу составили 77% обследованных больных, у которых на фоне увеличения ММЛЖ относительная толщина стенки ЛЖ была в пределах 0,45, что подтверждало эксцентрическую гипертрофию левого желудочка.

В первой группе (с концентрической ГЛЖ) доминировали больные с ХСН женского пола (80%), средний возраст составил 69,13±9,72 года. Избыточная масса тела выявлялась у 65% (ИМТ — 28,23±4,6 кг/м²). Причиной формирования сердечной недостаточности в этой группе с равной частотой были АГ и ИБС. Признаки перенесенного инфаркта миокарда выявлены у 23% больных. Пациенты этой группы лучше переносили физическую нагрузку (343,57±69,46 метра по данным 6-минутного теста ходьбы), ЧСС в среднем составила 81,93±12,4 удара в минуту. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление в этой группе было 144,0±17,2 мм рт. ст. и 89,0±6,6 мм рт. ст. соответственно. Систолическая функция левого желудочка была сохранена у 82% больных с концентрическим типом ремоделирования левого желудочка и составила 55,4±9,76%.

Пациенты второй группы (с эксцентрической ГЛЖ) были моложе (средний возраст составил 63,12±10,25 года) и без признаков гендерного различия, в 81% случаев выявлялась избыточная масса тела (ИМТ составил 30,24±6,06 кг/м²). Сочетание ИБС и АГ как причины формирования сердечной недостаточности диагностировано у 89% наблюдаемых, пороки сердца и кардиомиопатия — в 11% случаев. ЭхоКС признаки перенесенного инфаркта миокарда (зоны акинезии миокарда) выявлены у 38% больных этой группы. Толерантность к физической нагрузке была снижена: они проходили меньшее расстояние за 6 тестовых минут (266,83±120,2 м, p=0,05). ЧСС была несколько выше, чем у пациентов с эксцентрической ГЛЖ (85,66±23,36 удара в минуту), величина САД — 142,2±26,9 мм рт. ст., ДАД — 83,7±12,7 мм рт. ст. Нарушение сократимости миокарда левого желудочка выявлено у 35% больных этой группы. Среднее значение фракции выброса ЛЖ было ниже (50,83±10,44%), чем у пациентов с концентрической геометрической моделью. По мере нарастания клинических симптомов сердечной недостаточности количество пациентов с эксцентрическим ремоделированием ЛЖ увеличивалось (66 и 81% у пациентов II и III ФК ХСН), а концентрического типа гипертрофии ЛЖ уменьшалось (44% в группе II ФК и 19% — III ФК ХСН). У всех больных IV ФК ХСН выявлен эксцентрический тип ремоделирования левого желудочка.

Генетическое исследование показало преобладание в структуре всех больных с ХСН носителей D-аллели гена АПФ в гетерозиготном и гомозиготном состоянии (39 и 37%), II-генотип был выявлен у 24% больных с ХСН. Полученные данные подтверждают ранее проведенные работы [19, 25]. Исследуя распределение полиморфизма гена ангиотензиногена в 235-м положении, было выявлено превалирование гетерозиготного МТ-генотипа (66%). Гомозиготные варианты полиморфного локуса встречались с равной частотой 17%.

У пациентов с эксцентрическим ремоделированием отмечается большая частота встречаемости D-аллеля гена АПФ как



в гомозиготном (40%), так и в гетерозиготном состоянии (23%). У больных с концентрическим типом геометрии ЛЖ выявлено меньшее число пациентов с DD-генотипом (19%) и увеличение частоты встречаемости II-генотипа (37%). При изучении полиморфизма гена АТГ M235T выявлено отсутствие пациентов с ТТ-генотипом в группе больных с концентрическим типом ремоделирования, тогда как во второй группе 22% пациентов были с данным генотипом.

Выводы

1. Отмечено преобладание эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка у больных с ХСН госпитального регистра (77%), в группе больных с данным типом ремоделирования ЛЖ гендерных различий не выявлено. В группе с концентрическим типом ремоделирования (23%) выявлены различия по гендерному признаку (80% женщин и 20% мужчин).

2. По мере прогрессирования ХСН увеличивалось количество пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ (66% — II ФК, 81% — III ФК, 100% — IV ФК). Для больных с эксцентрическим вариантом ГЛЖ более характерным было наличие явных признаков декомпенсации III и IV ФК ХСН, что подтверждалось большей распространенностью нарушений сократительной способности миокарда ЛЖ (35%) в сравнении с ФВ пациентов с концентрической геометрией ЛЖ (17%).

3. Генетическое исследование показало преобладание в структуре всех больных с ХСН носителей D-аллеля гена АПФ в гетерозиготном и гомозиготном состоянии (39 и 37%), II-генотип был выявлен у 24% больных с ХСН.

4. У пациентов с эксцентрической моделью ремоделирования ЛЖ частота встречаемости DD-генотипа гена АПФ превышала таковую в группе пациентов с концентрическим типом геометрии ЛЖ (40 и 19%).

5. При изучении полиморфизма гена АТГ M235T выявлено отсутствие пациентов с ТТ-генотипом в группе больных с концентрическим типом ремоделирования в сравнении с пациентами с эксцентрической ГЛЖ (0 и 22%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. — Т. 4, № 3. — 2002. — С. 22-29.
2. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme // J. Hypertension. — 1999; 17: 1775-86.
3. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension // Eur. Heart. J. — 1996; 13: Suppl D: 82-88.
4. Post W.S., Larson V.G., Myers R.H. et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study // Hypertension. — 1997; 30: 1025-1028.
5. Pelliccia A., Thompson P.D. The genetics of left ventricular remodeling in competitive athletes // J Cardiovasc Med. — 2006; 7: 267-70.
6. Штегман О.А., Терещенко И.В. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 82-86.
7. Ishanov A., Okamoto H., Yoneya K. et al. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy // Am Heart J. — 1997; 133: 184-9.

8. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolf A. et al. Genetic predisposition of renin angiotensin system and left ventricular hypertrophy in endurance athletes // Abst. From ACC. — 1999, New Orleans, 1195-74.
9. Fernandez Llama P., Poch E., Oriola J., Botey A., Rivera F., Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. // Am. J. Hypertens. — 1998; 11: 4 Pt 1, 439-44.
10. Kauma H., Ikdheimo M., Savolainen M.J., Kiema T.R., Rantala A.O., Lilja M. et al. Variants of renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass // Eur. Heart J. — 1998; 19 (7): 1109-17.
11. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi. et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension // Kidney Int. — 2000; 57: 561-9.
12. Brugada R., Kelsey W., Lechin M., Zhao G., Yu Q.T., Zoghbi W. et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J Investig Med. — 1997; 45: 542-51.
13. Краснова О.А., Иванов С.Г., Ситникова М.Ю. Взаимосвязь гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью // Журнал «Сердечная недостаточность». — 2010. — № 3 (59).
14. Wuyts B., Delanghe J., De Buyzere M. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism: clinical implications // Acta Clin Belg. — 1997; 52 (6): 338-49.
15. Cannella G., Paoletti E., Barocci S. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy // Kidney Int. — 1988; 54: 618-26.
16. Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // Am J Med. — 1999; 106: 544-9.
17. Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Shwartz E. et al. Lack of association of the RAS gene polymorphism and left ventricular hypertrophy // Euro J Heart Failure. — 2000; 2 (Suppl. 2): 11.
18. Clarkson P.B., Prasad N., MacLeod C. et al. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension // J Hypertens. — 1997; 15: 995-1000.
19. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.Н. Шилов. — Томск, 2011. — 50 с.
20. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // Журнал «Сердечная недостаточность». — 2010. — № 1 (57).
21. Guadron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G. Progressive left ventricular dysfunctional and remodeling after myocardial infarction: potential mechanism and early predictors // Circulation. — 1993; 87: 755-763.
22. Ляпкина Н.Б., Ардашева В.Н., Михеев А.А. и др. Возможности ранней хирургической коррекции постинфарктного ремоделирования сердца // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 90-92.
23. Gaasch W.H., Delorey D.E., St John Sutton M.G., Zile M.R. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure // Am J Cardiol. — 2008; 102: 459-462.
24. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O., Messerli F.H. Left ventricular geometry and mortality in patients 70 years of age with normal ejection fraction. // Am J Cardiol. — 2006; 98: 1396-1399.
25. Карамова И.М. Совершенствование системы оказания специализированной помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.М. Карамова. — Москва, 2010. — 50 с.