

В то же время причины С могут носить и неаритмогенный характер. Еще в 1836 г. Д. Уильямс (J.C. Williams) указывал, что С зачастую ошибочно расценивается в качестве признака тяжелого структурного изменения отделов сердца и отметил постоянное влияние нервной системы на деятельность сердца как в состоянии здоровья, так и во время болезни. У взрослых больных в течение типичных симптоматических эпизодов С в 34—85% регистрировались нормальные параметры ЭКГ [16—18]. Как показали наши данные, до 30% жалоб на С у детей носят неаритмогенный (фантомный) характер и обусловлены нарушением вегетативного статуса и психологическими особенностями личности.

Выводы

1. Жалобы на сердцебиение у детей представлены 3 клиническими вариантами — ощущением «учащения» ритма сердца (1-й вариант), «перебоев» в работе сердца (2-й) и сочетанием ощущений «учащения» и «перебоев» в работе сердца (3-й).

2. В основе сердцебиений у детей могут лежать как реальные (симптомные) аритмии, так и психовегетативные расстройства, определяющие измененные ощущения работы собственного сердца (фантомные аритмии). Наиболее часто реальные аритмии

сердца у детей выявляются при 3-м клиническом варианте сердцебиений.

3. Особенностью вегетативного статуса у детей с симптомными аритмиями является преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, в то время как для детей с фантомными аритмиями характерно усиление симпатических влияний. В психологической картине личности для детей с симптомными аритмиями характерны страх темноты, одиночества, дисморфофобии, превалирование пассивно-оборонительных реакций при стрессовом воздействии. У детей с фантомными аритмиями преобладают низкая самооценка, снижение психологической адаптации, наличие желаний, направленных на изменение временных и/или возрастных параметров личности.

4. «Золотым стандартом» выявления аритмогенной природы сердцебиений у детей является регистрация ритма сердца в момент возникновения сердцебиения при холтеровском мониторировании или провоцирование аритмии с возникновением характерной симптоматики при чреспищеводной электрокардиостимуляции.

5. Комплексная дифференцированная терапия детей с сердцебиениями должна быть основана на типе выявленной аритмии, характере вегетативной регуляции и психологической структуре личности ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 2/2005, приложение № 1.

© Коллектив авторов, 2004

Т.В. Бершова, М.И. Баканов, И.В. Чибисов, Е.Н. Басаргина, Р.Б. Зурабова, А.Б. Иванов, Е.Н. Арсеньева, Ю.В. Шматкова, Н.В. Грицова

РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α И ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В работе проанализированы результаты ЭХОКГ исследования и содержание цитокинов ФНО α и ИЛ 6 в сыворотке крови детей с недостаточностью кровообращения (НК) при кардиомиопатиях (КМП). У детей с дилатационной КМП (ДКМП) НК определялась на момент обследования и характеризовалась дилатацией полостей сердца, снижением систолической функции, диастолической дисфункцией миокарда. У пациентов с НК, развившейся на фоне гипертрофической КМП (ГКМП), отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки, миокарда задней стенки левого желудочка. Наиболее выраженные изменения указанных параметров выявлены у больных с обструктивной формой ГКМП. У всех детей с НК установлено повышение содержания ФНО α и ИЛ 6 в сыворотке крови, которое коррелировало с клиническими признаками НК — ее степенью и длительностью, ЭХОКГ показателями. Показана роль гиперэкспрессии ФНО α и ИЛ 6 в патогенетических механизмах формирования НК у детей с КМП.

Article analyzes the results of US cardiography and serum concentration of different cytokines: tumor necrosis factor α (TNF- α) and IL-6 in patients with cardiac insufficiency (CI) due to myocardiopathies (MCP). Patients with dilatation myocardiopathy (DMP) had signs of CI in the moment of examination, and it was presented by ventricle dilatation, low systolic function and diastolic myocardial dysfunction. Patients with CI due to hypertrophic myocardiopathy (GMP) had increased thickness of intraventricular septum and dorsal part of left ventricle. These changes were most significant in patients with obstructive GMP variant. All patients had increased serum TNF- α and IL-6 concentration, which correlated with clinical signs of CI, with its severity and with US cardiography data. Authors showed the role of TNF- α and IL-6 expression in pathogenesis of CI development in patients with MCP.

Сложность и многообразие клинической симптоматики недостаточности кровообращения (НК) трудно объяснить только изменениями нейрогуморальной регуляции, в основе которой лежат нарушения синтеза нейrogормонов и функциональной активности β_1 -адренорецепторов кардиомиоцитов. Вклад в понимание механизмов развития НК вносят представления о роли цитокинов — низкомолекулярных белковых клеточных медиаторов, участвующих в реализации межклеточного взаимодействия и регуляции отдельных звеньев метаболизма.

Сердце, как и любой другой орган, может быть мишенью повреждения, опосредованного иммунной системой. На участие цитокинов в изменении функции сердца указывают ряд авторов [1—3]. В основе патофизиологических процессов, приводящих к развитию сердечной недостаточности, лежат нарушения насосной функции, систолическая и диастолическая дисфункции желудочков, что свидетельствует о функциональных расстройствах процессов сокращения и расслабления миокарда. Большое значение в развитии НК придается «провоспалительным» цитокинам, таким, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ 6). Установлено, что оба цитокина обладают способностью индуцировать гипертрофию миокарда, оказывать отрицательное инотропное действие, вызывать гемодинамические нарушения [4,5]. Все вышеизложенное делает проблему изучения роли цитокинов в процессах нарушения сократительной способности миокарда особенно актуальной.

Цель работы — изучить содержание ФНО α и ИЛ 6 в сыворотке крови у детей с НК, а также выявить роль цитокинов в патогенетических механизмах развития НК.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 59 детей в возрасте от 4 до 16 лет, из них больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) было 21, с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) — 22 ребенка. Длительность заболевания до 3 лет составила у 7 больных с ГКМП и у 8 больных с ДКМП, от 3 до 6 лет — у 7 больных с ГКМП и у 7 больных с ДКМП, более 6 лет — у 7 больных с ГКМП и у 7 больных с ДКМП.

Клиническое обследование больных включало изучение анамнестических данных, объективный осмотр, проведение общеклинических и специальных лабораторно-

инструментальных исследований — ЭКГ, ФКГ, ЭХОКГ, ХМЭКГ, рентгенография органов грудной клетки. Результаты, полученные при обследовании детей с заболеваниями сердца, сравнивали с данными, полученными при обследовании 15 практически здоровых детей в возрасте от 4 до 16 лет.

У всех больных исследовали количественное определение ФНО α и ИЛ6 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирмы «ELISA». Измерение результатов ИФА проводили на анализаторе «УНИПЛАН-М» (Россия).

Эхокардиографические исследования проводили с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-80» фирмы «Алока» (Япония). Ультразвуковое исследование осуществляли в режиме М и В (одно- и двумерное сканирование) с использованием доплер-ЭХОКГ. В М-режиме определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) ЛЖ. В В-режиме рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) и другие показатели.

Клиническая характеристика заболевания у детей с ДКМП определялась тяжестью НК, которую оценивали в соответствии с классификацией Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко. У 6 (27%) больных НК соответствовала I стадии, у 8 (36%) больных — II А стадии и у 8 (36%) больных — II Б — III стадии.

Больные с НК при ДКМП предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке и в покое, быструю утомляемость, головные боли, боли в области сердца, сердцебиение. При осмотре у них выявлены бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника (36%), тахикардия и одышка при физической нагрузке (27%) и в покое (64%), пульсация сосудов шеи (45%), деформация грудной клетки в области сердца (59%). При аускультации выслушивались приглушенность тонов сердца, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум различной интенсивности на верхушке и вдоль левого края грудины и у 3 больных (13%) — диастолический шум во 2-м межреберье слева от грудины. Увеличение печени на 2—3 см ниже края реберной дуги выявлено у 14 детей (64%), более 3 см — у 5 детей (23%), более 8,5 см — у 3 больных (13%).

Анализ ЭХОКГ показателей у больных с ДКМП выявил у всех детей дилатацию левых отделов сердца, у 16 больных (73%) — также дилатацию правого желудочка. Относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией (+1+4) была

определена у всех больных, при этом недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией +1+2 отмечена у 10 (45%) детей. У 11 (50%) больных установлена легочная гипертензия. У всех детей определено снижение сократительной способности миокарда, на что указывало уменьшение ФВ. Основные параметры ЛЖ, характерные для больных данной группы, приведены в табл. 1.

Рентгенографическое исследование выявило у детей этой группы расширение тени сердца влево (у всех больных) и вправо (у 8 детей, 36%). КТИ в среднем составил $0,64 \pm 0,09$.

ЭКГ у больных с ДКМП не имела специфических особенностей. У всех детей обнаружены признаки гипертрофии миокарда различных отделов. У 17 (77%) больных отмечалась гипертрофия миокарда ЛЖ, у 6 (27%) больных — гипертрофия ЛЖ и левого предсердия, гипертрофия левых отделов и правого желудочка — у 3 (14%) больных, гипертрофия всех отделов — у 5 (23%) больных. У 18 (82%) больных выявлено нарушение ритма сердца и проводимости. У всех больных определялось нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков.

Обструктивная форма ГКМП диагностирована у 11 (52%) детей, необструктивная — у 10 (48%). НК I стадии определена у 11 (52%) больных. Из них у 10 детей (91%) выявлена обструктивная форма.

Наиболее частыми жалобами у детей с ГКМП были быстрая утомляемость и слабость, которые отмечались у 19 (90%) больных, одышка при физической нагрузке — у 19 (90%) больных, одышка в покое — у 2 (9,5%) больных. Жалобы на головокружения и синкопальные состояния в анамнезе предъявляли 4 (19%) больных. Боли в области сердца отмечали 7 (33%) больных, головные боли — 5 (24%).

При осмотре у детей с ГКМП выявлены усиление верхушечного толчка — у 9 (43%), расширение границ сердца по данным перкуссии — у 8 (38%), пульсация сосудов шеи — у 3 (14%) больных. При аускультации у большинства детей звучность I тона

на верхушке не была изменена. При необструктивной форме ГКМП систолический шум локализовался во 2-м межреберье у левого края грудины, был слабым или умеренно выраженным. При обструктивной форме ГКМП более типичной являлась локализация систолического шума в 3—4-м межреберье слева от грудины. Шум был дующим, интенсивным.

ЭХОКГ у детей с обеими формами ГКМП выявило достоверное увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ. Наиболее выраженное утолщение миокарда ЛЖ имело место при обструктивной форме ГКМП. Определялись также дилатация левого предсердия, легочная гипертензия. У детей с обструктивной формой ГКМП выявлено уменьшение систолического расслабления и объема полости ЛЖ по сравнению с должными величинами. ФВ была повышена по сравнению с ее значениями у здоровых детей (в среднем до $126 \pm 0,05\%$).

У 9 (42%) детей с ГКМП на рентгенограмме отмечалось увеличение тени сердца. Величина КТИ в среднем составила $0,54 \pm 0,027$.

ЭКГ-исследование выявило признаки гипертрофии желудочков и МЖП у всех больных. Нарушение ритма и проводимости установлено у 15 больных (71%). Брадикардия отмечена у 8 (38%) больных. У всех больных выявлено нарушение реполяризации в миокарде желудочков.

Результаты

При анализе полученных результатов исследований было установлено, что у детей с НК, развившейся на фоне КМП, имеет место повышение содержания изучаемых цитокинов в зависимости от клинических симптомов НК — клинического статуса, степени и длительности НК. Так, концентрация ИЛ6 в сыворотке крови у детей с ДКМП проявляет некоторую фазность: снижение у больных с НК I стадии и увеличение у детей с НК IIА стадии и НК IIБ — III стадии (табл. 2). Содержание ФНО α в сыворотке крови у этих детей нарастает по мере усугубления НК. Подобная закономерность характерна и в отношении больных с ГКМП. У них нарастание НК также сопровождалось увеличением в той или иной степени концентрации обоих цитокинов.

Корреляционный анализ в группе больных с ДКМП позволил выявить зависимость уровня ФНО α от клинического статуса НК и структурно-функциональных параметров ЛЖ. Нами обнаружена отрицательная связь содержания ФНО α с величиной ФВ ($r = -0,83$; $p < 0,001$). Установлена высокой степени зависимость содержания ФНО α от степени НК. Наивысшие значения этого цитокина отмечены у детей с НК IIБ — III стадии (табл. 2).

Нами установлена позитивная корреляция содержания ИЛ6 в сыворотке крови у детей с ДКМП со степенью НК. Так, наименьшие значения этого цитокина определялись у детей с НК I стадии,

Таблица 1

Основные параметры ЛЖ у больных с ДКМП

Показатели, % от должных величин	НК I стадии	НК II А стадии	НК II Б — III стадии
КДР	$123 \pm 4,84^*$	$134 \pm 5,49^*$	$205 \pm 8,97^*$
КСР	$136 \pm 4,40^*$	$151 \pm 6,16^*$	$268 \pm 8,57^*$
КДО	$166 \pm 14,43^*$	$199 \pm 39,24^*$	$327 \pm 56,79^*$
КСО	$167 \pm 12,20$	$276 \pm 28,03^*$	$527 \pm 86,79^*$
ФВ	$84,8 \pm 0,04$	$34,5 \pm 0,06$	$21,7 \pm 0,06$

* достоверность различия показателей по сравнению с соответствующими величинами, принятыми за 100%.

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у детей с различной степенью НК

Цитокины	Стадии НК			
	I (n=6)	IIA (n=8)	IIB—III (n=8)	Здоровые дети (n=15)
ДКМП				
ФНО α , пг/мл	4,35 \pm 1,24	7,07 \pm 0,50 ¹⁾	10,97 \pm 1,28 ^{1), 2)}	3,47 \pm 0,46
ИЛ6, пг/мл	6,75 \pm 1,36 ¹⁾	21,67 \pm 1,84 ^{1), 2)}	30,69 \pm 4,25 ^{1), 2)}	16,56 \pm 1,36
ГКМП				
ФНО α , пг/мл	4,34 \pm 0,21	6,77 \pm 0,66 ^{1), 2)}	—	3,47 \pm 0,46
ИЛ6, пг/мл	19,15 \pm 2,42	22,24 \pm 2,90 ¹⁾	—	16,56 \pm 1,36

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей со здоровыми детьми, ²⁾ при сравнении показателей с больными с НК I.

наибольшее его содержание — у пациентов с НК IIB — III стадии. У этих детей выявлена зависимость содержания ИЛ6 от величины ФВ. Снижение показателей ФВ сопровождалось повышением уровня ИЛ6 ($r=0,73$; $p<0,01$).

У всех детей с ГКМП выявлено увеличение содержания ФНО α . Максимальные значения этого показателя отмечены у больных с НК IIA стадии. Установлена положительная связь уровня ФНО α с величиной ФВ ($r=+0,79$; $p<0,001$). Определена зависимость содержания ИЛ6 от величины ФВ у больных как с НК I стадии ($r=+0,94$; $p<0,001$), так и с НК IIA стадии ($r=+0,89$; $p<0,001$).

В наших наблюдениях получены достоверные изменения концентрации ФНО α и ИЛ6 в зависимости от длительности заболевания. Значительное повышение уровня ФНО α и ИЛ6 отмечено у пациентов как с ДКМП, так и с ГКМП на этапах течения заболевания от 3 до 6 лет.

Таким образом, как показали результаты наших исследований, развитие структурно-функциональных нарушений, характеризующих прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ при НК у детей с КМП, сопровождается клеточными реакциями иммунного ответа и высвобождением провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ6.

Обсуждение

Выявленный нами у большинства детей параллелизм между эхографическими показателями и содержанием ФНО α и ИЛ6 свидетельствует об участии этих цитокинов в процессах дезадаптации сердечной мышцы. Известно, что все провоспалительные цитокины являются взаимными индукторами [5, 6]. Так, повышенная концентрация ФНО α усиливает секрецию ИЛ6, который стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, нарушая тем самым определенное равновесие нейрогормональной регуляции, и, возможно, участвует в развитии синдрома повышенной секреции адреналина. По многочисленным дан-

ными литературы, течение НК сопровождается гипер-активностью симпатико-адреналовой системы (САС) и увеличением количества катехоламинов [7—9]. В этом смысле ИЛ6 может являться регулятором функции эндокринной системы и запускает каскад передачи гормонального сигнала. Реакция клетки на повышение сигнала включает в себя фосфорилирование таких мембранных белков, как фосфолипаза С и Ca²⁺ — Mg²⁺ — АТФ-аза, и тем самым нарушает регуляторную систему внутриклеточного кальциевого баланса. При этом, активированное фосфорилирование Ca²⁺ — Mg²⁺ — АТФ-азы и инозитолтетрафосфата индуцирует вход кальция в клетку [10, 11]. Увеличенное внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах является следствием нарушения как пассивного, так и активного транспорта катиона, что, в свою очередь, приводит к изменению ионного баланса, нарушению электрогенеза и реполяризации миокарда.

Этот механизм регуляции клеточного метаболизма ИЛ6 может являться сходным в процессах развития НК у детей как с ГКМП, так и с ДКМП. Однако морфофункциональные параметры сердца у обследованных нами детей указывают на их различия у пациентов с разной формой КМП. Так, у детей с ДКМП дилатацию ЛЖ, возникшую в результате миокардиальных повреждений, можно рассматривать как основной фактор развития НК [11]. При этом не исключено, что прогрессирующее ослабление сократимости и ремоделирование ЛЖ у детей с НК при ДКМП могут быть связаны с ФНО α -индуцированным разрушением фибриллярного коллагенового матрикса. Как указано в работе Dollery С.М. и соавт. [10], ФНО α обладает способностью повышать активность металлопротеиназ и вызывать деградацию внеклеточных белков. Кроме того, кардиотоксическое действие ФНО α , возможно, обусловлено способностью цитокина индуцировать ослабление синтеза и усиление катаболизма белков [6, 9]. Угнетение процессов пласти-

ческого обмена в гипертрофированном миокарде может быть также следствием нарушения межклеточных контактов. В результате гиперэкспрессии ФНО α усиливается продукция фибробластов в строме миокарда, что приводит к фиброзу сердечной ткани и снижению ее сократительной функции [12].

Выявленное у детей с НК I стадии при ДКМП снижение уровня ИЛ6 можно рассматривать как следствие компенсаторных реакций, направленных на усиление адаптационных возможностей сердца.

Изменения морфофункциональных показателей ЛЖ при ГКМП ассоциируются в основном с его гипертрофией и рассматриваются в качестве одного из факторов течения и прогрессирования НК. Обнаруженная у детей с ГКМП зависимость продукции цитокинов от степени НК указывает на участие их в процессах пластического обмена в кардиомиоците. Известно, что сопряженность процесса синтеза белка и сократительной деятельности миокарда особенно четко проявляется при гиперфункции миокарда. Можно полагать, что у детей с НК при ГКМП усиление продукции ИЛ6 вызывает повышение синтеза кардиоспецифических клеточных белков, в частности gp130, и тем самым ведет к гипертрофии миокардиальной ткани [13]. В гипертрофированном миокарде увеличение силы сокращения может быть результатом ИЛ6-индуцированного поступления кальция в клетку во время плато потенциала действия, что ведет к росту количества Ca²⁺-тропониновых комплексов и генерирующих силу актомиозиновых комплексов. Эти патогенетические механизмы могут участвовать в срочной адаптации сердца [9, 11].

Можно полагать, что ФНО α и ИЛ6, ускоряя синтез катехоламинов и других факторов роста, в частности, ангиотензина 2, способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда у детей с НК при ГКМП. Следует учитывать, что при избыточной продукции указанных цитокинов усиливается образование фибробластов в строме миокарда,

что ведет к фиброзу. Фиброз миокарда в сочетании с гипертрофией кардиомиоцитов, хаотичным расположением миофибрилл и уменьшением объема ЛЖ при ГКМП вызывает увеличение жесткости камеры ЛЖ. В этих условиях течение НК при ГКМП сопровождается нарушением диастолической функции миокарда, что подтверждает участие цитокинов в процессах адаптации и дезадаптации сердца при формировании и развитии НК [14, 15].

Не исключено, что наряду с системным (эндокриноподобным) действием провоспалительных цитокинов не менее важное патогенетическое значение в развитии НК при КМП могут иметь их локальные эффекты, обусловленные синтезом ФНО α и ИЛ6 непосредственно в сердечной мышце. Одним из факторов усиления локального синтеза указанных цитокинов может быть гипоксическое поражение миокарда, что неизбежно сопровождает течение НК.

Выводы

1. Сопоставление данных ЭХОКГ-исследования и содержания ФНО α и ИЛ6 у детей с НК при КМП выявило определенные закономерности изменения указанных цитокинов от формирования комплекса структурных и функциональных нарушений сердца.

2. У детей с ДКМП развитие дилатации ЛЖ и снижение сократительной способности миокарда могут быть следствием ФНО α -индуцированного нарушения межклеточных контактов и усиления продукции фибробластов в сердечной ткани.

3. Нарушение диастолической функции сердца у детей с НК при ГКМП может быть обусловлено высокими концентрациями ИЛ6, способного усиливать синтез кардиоспецифических клеточных белков.

4. Гиперэкспрессия ФНО α и ИЛ6 у детей с НК вызывает нарушения регуляции клеточного метаболизма как при ДКМП, так и при ГКМП, что можно связать с усилением процессов фосфорилирования мембранных белков и изменением внутриклеточного кальциевого баланса. Это может быть причиной изменения электрогенеза и нарушения реполяризации миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 2/2005, приложение № 2.

1. Кетлинский С.А., Калинина Н.И. // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30—44.
2. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. // Тер. архив. — 2001. — № 12. — С. 82—84.
3. Kumar A., Dee L, Calic D. et al. // J. Expr. Med. — 1996. — Vol. 183. — P. 949—958.
4. Flores E.A., Bistrain B.D., Romposell Y.Y. et al. // J. Clin. Immun. 1989. Vol. 83. — P. 1614—1622.
5. Giroir B.P., Horton I., White D. et al. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — H18—H24.
6. Lange L.G., Seureines G.F. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1129—1135.
7. Меерсон Ф. З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. — М., 1978.
8. Sharov V.G., Saboh H.N., Shimoyama H. et al. // Am. J. Pathol. 1996. Vol. 148. — P. 1506—1512.
9. Seta V., Shon K., Bozkurt B. et al. // J. Cardiac Failure. — 1996. — Vol. 2. — P. 243—249.
10. Dallery C.M., Mc Ewan Y.D., Heney A.M. // Circ. Res. — 1995. — Vol. 77. — P. 863—868.
11. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Белишов Ю.Н. // Кардиология. — 1999. — № 3. — С. 66—73.
12. Wei C.M., Lerman A., Rodeneffer K.I. et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 1580—1586.
13. Vokoyama T., Nakano M., Bednerczyk Y.L. et al. // Circulation. 1997. Vol. 95. — P. 1247—1252.
14. Cohn J.N. // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2504—2507.
15. Tsuruda T., Jougasaki M. // Circ. Res. — 2002. — Vol. 90. — P. 128—134.