

Значение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования – оценить толщину комплекса общей сонной артерии (ТИМ ОСА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА), а также её значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы: обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа ($n=70$) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа ($n=61$) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивалась ТИМ ОСА при помощи ультразвуковой доплерографии. Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без были повышены значения ТИМ ОСА достоверно в сравнении с группой контроля ($p<0.05$). У лиц с гемодинамически значимыми стенозами КА и диффузным поражением КА как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без СД 2-го типа значения ТИМ ОСА были выше, чем у лиц без гемодинамически значимого поражения КА и диффузного поражения КА соответственно. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 89,3% и 100 % соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,979 \pm 0,0099$ (95% доверительный интервал: 0,941 до 0,995; $p<0,0001$). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении

наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более 0,975 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 41,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,584 \pm 0,0546$ (95% доверительный интервал: 0,501 до 0,664; $p=0,1239$). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 92% и 39,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,692 \pm 0,0428$ (95% доверительный интервал: 0,612 до 0,765; $p<0,0001$).

Выводы. Определение ТИМ ОСА имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и диагностики гемодинамически значимых стенозов КА, диффузного поражения коронарного русла.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Summary

Meaning of the intima media thickness of the common carotid artery in prediction of atherosclerotic lesions of the coronary vessels depend on the presence diabetes mellitus

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to assess intima media thickness of the common carotid artery (IMT CCA) in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of diabetes mellitus type 2 (T2DM) and character of coronary arteries lesions and its value in predicting the presence and the severity of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA).

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2nd group (n = 61) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. Also were assessed IMT CCA

using Doppler ultrasound in all patients. The control group consisted of 20 healthy volunteers of corresponding gender and age.

Results: The study found that patients with CAD both with concomitant T2DM, and no values had increased levels of IMT CCA significantly compared to the control group and the group of comparison ($p < 0.05$). In persons with hemodynamically significant stenosis of the CA and diffuse damage to the CA with both concomitant DM of type 2 and without type 2 diabetes, the values of IMT CCA were higher than in those without hemodynamically significant CA lesions and diffuse CA lesions, respectively. In our study the predictive value for the presence of coronary atherosclerosis was set for the value of IMT CCA more than 0.97 mm, the sensitivity and specificity of the method were high and were 89.3% and 100% respectively, the area under the ROC curve (AUC) was 0.979 ± 0.0099 (95% confidence interval: 0.941 to 0.995, $p < 0.0001$). Prognostic significance of determining the value of IMT CCA for the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA was set for the value of the IMT CCA more than 0.975 mm, the sensitivity and specificity of the method are 86.7% and 41.5% respectively, the area under the ROC curve (AUC) is 0.584 ± 0.0546 (95% confidence interval: 0.501 to 0.664, $p = 0.1239$). Prognostic significance of determining the value of IMT CCA with predict the presence of diffuse coronary artery disease was set for the value for a IMT CCA value of more than 1.035 mm, the sensitivity and specificity of the method are 92% and 39.6% respectively, the area under the ROC curve (AUC) is 0.692 ± 0.0428 (95 % Confidence interval: 0.612 to 0.765, $p < 0.0001$).

Conclusions. Determination IMT CCA is important both in predicting the presence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels, and in diagnostics of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

Keywords: intima media thickness of the common carotid artery, coronary atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus.

Актуальность исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию

ишемической болезни сердца (ИБС) [1,8]. В последние годы все больше внимания уделяется активному внедрению профилактических мер для предупреждения ССЗ, а также разработке новых комплексных диагностических методик, которые можно было бы применять как для скрининга пациентов и своевременной диагностики ИБС, так и для выявления пациентов группы высокого риска [4,6,11]. А основу предупреждения ССЗ составляет концепция коррекции факторов риска, которая направлена на выявление лиц высокого риска развития ССЗ с целью последующего осуществления профилактических мероприятий [3,4,6,7,13]. Однако, существующие модели оценки риска – шкалы Framingham Score, PROCAM Score или шкалы Европейского общества кардиологов SCORE, базирующиеся на оценке традиционных факторов риска, не могут в полной мере определить индивидуальный сердечно-сосудистый риск [12]. Особую ценность имеет разработка и уточнение роли существующих маркеров сердечно-сосудистого риска у лиц низкого риска, исходно считавшихся здоровыми для своевременного начала профилактических мероприятий.

Толщина интима медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) является неинвазивным маркером изменения артериальной стенки [9,10]. Однако недостаточно изучена прогностическая роль ТИМ ОСА при диагностике наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

Цель работы - оценить ТИМ ОСА у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также её значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.кл. (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клинико-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронаровентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,6]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3,13]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Пациенты 1-ой и 2-ой групп были сопоставимы по предшествующему анамнезу приёма статинов (24 пациента 1-ой группы (34,3%), и 20 пациентов 2-ой группы (32,8%)).

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis. Также всем пациентам и лицам контрольной группы проводилось доплерографическое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА), определение процента стеноза в зоне максимальной редукции диаметра исследуемой артерии в поперечном сечении, наличия атеросклеротической бляшки. Толщина стенки дистальной трети сонных артерий измерялась на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в В-режиме, в продольном сечении артерии. При этом производили трехкратное измерение величины показателя ТИМ, с каждой стороны определяли среднее, затем вычисляли среднее для правой и левой ОСА. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины ТИМ прилегающих участков артерии, или увеличение ТИМ ОСА более 1,3 мм.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [4,6]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственную возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [4,6].

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов КА (стенозирующий атеросклероз КА более 70%). Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (n=19, стенозы КА менее 70%), и на 1б подгруппу (n=51, стенозы КА более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (n=15, стенозы КА менее 70%), и на 2б подгруппу (n=46, стенозы КА более 70%). Также для более полной характеристики выраженности поражения КА пациенты делились в зависимости от наличия диффузного поражения КА, что подразумевало собой многососудистое и/или многосегментным поражением КА. В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа (n=42) - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением КА, 1 г подгруппа (n=28) - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в подгруппа (n=8) - пациенты 2-ой

группы с диффузным поражением КА, 2 г подгруппа (n=53) - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения КА.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC - Area Under Curv). Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении $p < 0,05$. Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 - средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 - хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 – как высокая прогностическая значимость метода диагностики [2,5].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$ [2,5]. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1-ой группы ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$), у пациентов 2-ой группы также ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$). Кроме того у пациентов 1-ой группы ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с пациентами 2-ой группы ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p = 0,00001$) (Табл.2).

Табл.2. Оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой.

Группы Показатель	Контроль (n _к =20)	1 группа (n ₁ =70)	2 группа (n ₂ =61)
ТИМ ОСА, мм	0,89±0,06	1,22±0,10*/#	1,11±0,15##

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: *p=0,00001. Различие в сравнении с величиной показателя у лиц контрольной группы статистически значимо: #p=0,00001; ##p=0,00001.

Также нами проводилась оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий. У пациентов 1б подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1а подгруппы (1,24±0,09 мм vs 1,16±0,09 мм; p=0,0015). У пациентов 2б подгруппы ТИМ ОСА была незначительно выше, чем у пациентов 2а подгруппы, при этом разница достоверной не была (1,11±0,14 мм vs 1,08±0,10 мм; p=0,45) (Табл.3).

Табл.3. Оценка значений ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий.

Группы Показатель	1 (n=70)	1а (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2а (n=15)	2б (n=46)
ТИМ ОСА, мм	1,22±0,10*	1,16±0,09	1,24±0,09**	1,11±0,15	1,08±0,10	1,11±0,14

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: *p=0,00001. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1а подгруппы группы статистически достоверно: **p=0,0015.

Также оценивались значения ТИМ ОСА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и диффузного поражения коронарных артерий. У пациентов 1в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1г подгруппы (1,28±0,05 мм vs 1,13±0,07 мм; *p<0,00001). У пациентов 2в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 2г подгруппы (1,26±0,07 мм vs 1,08±0,13 мм; p=0,0003) (Табл.4).

Табл.4. Оценка значений ТИМ ОСА у ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и диффузного поражения коронарных артерий.

Группы Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения	
		Да -1в (n=42)	Нет -1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет -2г (n=53)
ТИМ ОСА, мм	1,22±0,10 *	1,28 ± 0,05**	1,13 ± 0,07	1,11±0,15	1,26 ± 0,07 ***	1,08± 0,13

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: * $p=0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1г подгруппы статистически достоверно: * $p<0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2г подгруппы статистически достоверно: *** $p=0,0003$.

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности значений ТИМ ОСА в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 89,3% и 100 % соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,979 \pm 0,0099$ (95% доверительный интервал: 0,941 до 0,995; $p<0,0001$) (Рис.1.).

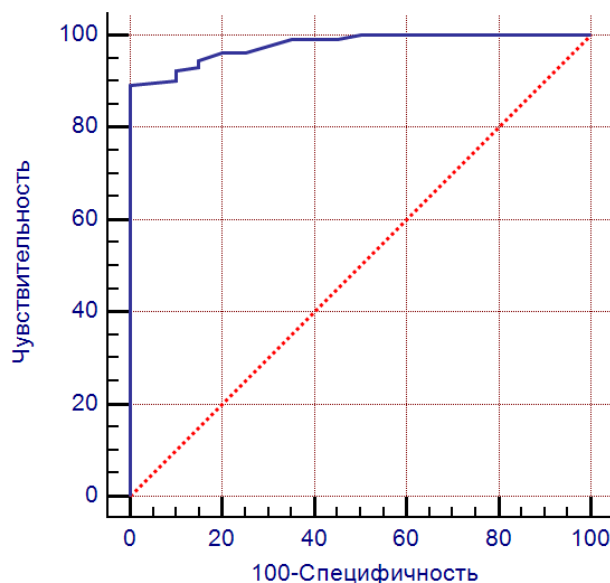


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при выявлении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Площадь под кривой (AUC)= 0,979, станд.ошибка=0,0099; $p<0,0001$, 95% ДИ=0,941-0,995.

Также нами оценивалась диагностическое значение определения ТИМ ОСА в отношении прогнозирования выраженности поражения КА – наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения КА.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более 0,975 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 41,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,584 \pm 0,0546$ (95% доверительный интервал: 0,501 до 0,664; $p=0,1239$) (Рис.2.).

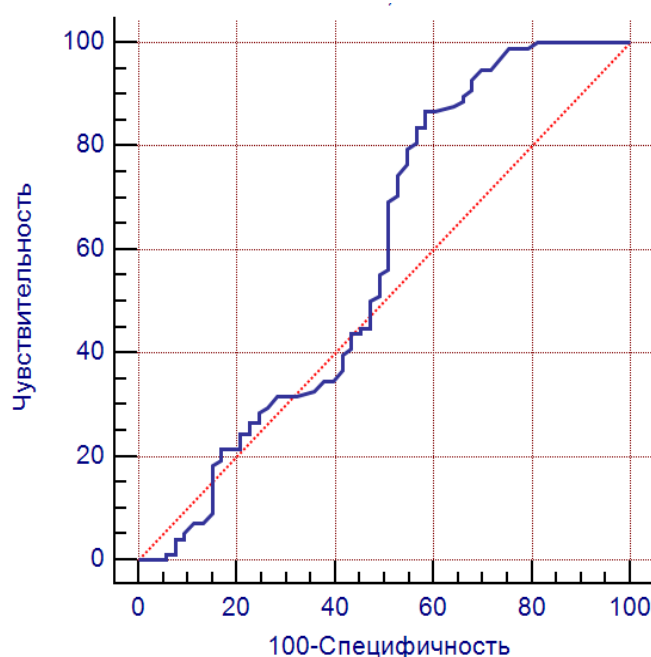


Рисунок 2. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,584, станд.ошибка=0,0546; $p=0,1239$, 95% ДИ=0,501-0,664.

Прогностическая ценность определения ТИМ ОСА у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения КА выше: информативность в отношении наличия диффузного поражения КА у больных с ИБС установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм, чувствительность и специфичность метода

составляют 92% и 39,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,692 \pm 0,0428$ (95% доверительный интервал: 0,612 до 0,765; $p < 0,0001$) (Рис.3.).

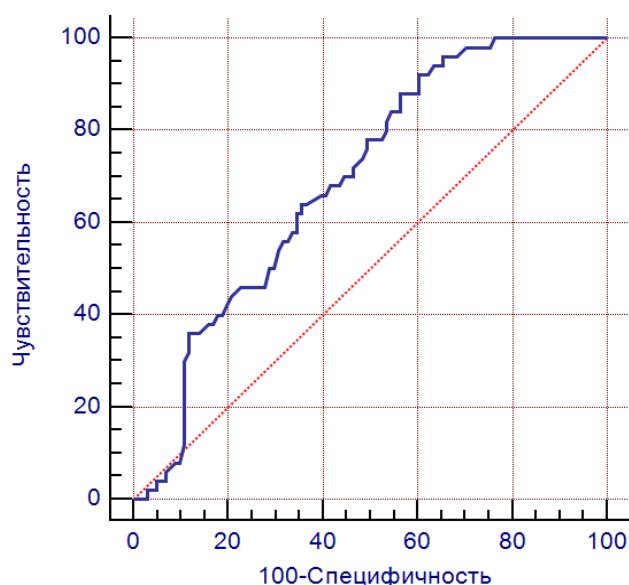


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность определения значения ТИМ ОСА при прогнозировании наличия диффузного поражения коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,692, станд.ошибка=0,0428; $p < 0,0001$, 95% ДИ= 0,612-0,765.

По данным проведенного нами исследования определение значения ТИМ ОСА имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики наличия коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC)= $0,979 \pm 0,0099$ (95% доверительный интервал: 0,941-0,995; $p < 0,0001$)), установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов низкая (площадь под ROC кривой (AUC) = $0,584 \pm 0,0546$ (95% ДИ=0,501-0,664; $p = 0,1239$)). Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении диагностики диффузного поражения коронарных артерий средняя (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,692 \pm 0,0428$ (95% доверительный интервал: 0,612-0,765; $p < 0,0001$)), установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм.

Выводы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении ТИМ ОСА, как важного критерия сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС,

особенно на фоне сопутствующего СД 2-го типа и её прогностическую диагностическую ценность, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без, повышены значения ТИМ ОСА достоверно в сравнении с группой контроля и сравнения ($p < 0,05$). У лиц с гемодинамически значимыми стенозами КА и диффузным поражением КА как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без СД 2-го типа значения ТИМ ОСА были выше, чем у лиц без гемодинамически значимого поражения КА и диффузного поражения КА соответственно.
2. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения ТИМ ОСА более 0,97 мм, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 89,3% и 100 % соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,979 \pm 0,0099$ (95% доверительный интервал: 0,941 до 0,995; $p < 0,0001$).
3. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения ТИМ ОСА более 0,975 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 41,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,584 \pm 0,0546$ (95% доверительный интервал: 0,501 до 0,664; $p = 0,1239$).
4. Прогностическая значимость определения значения ТИМ ОСА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения ТИМ ОСА более 1,035 мм, чувствительность и специфичность метода составляют 92% и 39,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,692 \pm 0,0428$ (95% доверительный интервал: 0,612 до 0,765; $p < 0,0001$).

В настоящее время проведение коронарографии, или компьютерной томографии дорогостояще, а проведение скрингового определения ТИМ ОСА, неинвазивного метода визуализации атеросклероза, доступно в рутинной клинической практике, что даёт возможность первичной оценки поражения артериального русла в целом, а как продемонстрировано в проведенном нами исследовании, коронарного бассейна в частности, так как подтверждена высокая

прогностическая ценность определения ТИМ ОСА в диагностике наличия и выраженности атеросклеротического поражения КА.

Особенно важное значение имеет оценка ТИМ ОСА для прогнозирования наличия поражения КА у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа, когда на фоне диабетической автономной нейропатии имеет место асимптомное или нетипичное течение ИБС, а проведение ХМ-ЭКГ не даёт в полной мере информации о наличии ишемии, а также в случаях, когда проведение нагрузочных тестов противопоказано, а также у лиц с исходно измененной ЭКГ, например полной блокадой левой ножки пучка Гиса с целью отбора пациентов для проведения инвазивной коронарографии. Таким образом, оценка ТИМ ОСА должна стать необходимой составляющей скрининговых программ определения сердечно-сосудистого риска для улучшения стратегий первичной профилактики ССЗ.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Лёдошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С. 6–70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
5. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. – 384 с.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
8. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
9. Mancia G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol.25. – P.1105 – 1187.
10. Mancia G. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159 – 2219.
11. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, Sh-J. Hwang, R.S. Vasan // *Circulation*. – 2010. – Vol.121. – Vol.4. – P. 505–11.
12. Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A.Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // *International Cardiovascular Research Journal*. –2013. – Vol. 7, Suppl.2. –P.46–50.
13. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S.1–S.109.