

Взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

Цель исследования - оценить выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий и определить взаимосвязи выраженности поражения сонных артерий с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа).

Материалы и методы: обследовано 131 пациента 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 группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2 группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех пациентов проводилась оценка пульсового артериального давления (ПАД), каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) методом реографии, доплерография сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Оценивались показатели липидного обмена (уровни общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)), показатели краткосрочного и долгосрочного контроля гликемии, индекс массы тела (ИМТ), маркеры дисфункции эндотелия (фракталкин, асимметричный диметиларгинин (АДМА)).

Результаты. У 63 % пациентов 1-ой группы, у 49% 2-ой группы установлено наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий. У пациентов 1-ой группы среднее количество бляшек на 1 пациента было выше, чем у лиц 2-ой группы ($1,2 \pm 1,06$ vs $0,85 \pm 1,01$; $p=0,16$). У пациентов 1-ой группы среднее количество пораженных экстракраниальных сосудов было выше, чем у лиц 2-ой группы ($1,09 \pm 0,93$ vs $0,78 \pm 0,66$; $p=0,12$). 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 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; $p=0,00001$). У пациентов 1б подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1а подгруппы ($1,24 \pm 0,09$ мм vs $1,16 \pm 0,09$ мм; $p=0,0015$). У пациентов 2б подгруппы ТИМ ОСА была незначительно выше, чем у пациентов 2а подгруппы ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,10$ мм; $p=0,45$). У пациентов 1в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1г подгруппы ($1,28 \pm 0,05$ мм vs $1,13 \pm 0,07$ мм; $p < 0,00001$). У пациентов 2в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 2г подгруппы ($1,26 \pm 0,07$ мм vs $1,08 \pm 0,13$ мм; $p=0,0003$). Были установлены корреляционные связи ТИМ ОСА, количества атеросклеротических бляшек сонных артерий, количества пораженных экстракраниальных сосудов с возрастом, с ИМТ, стажем СД, со стажем ИБС, с показателями липидного обмена (ОХ, ХС ЛПОНП, ТГ, ХС), углеводного обмена (уровнем глюкозы, HbA1c), маркерами эндотелиальной дисфункции (фракталкин, АДМА), ПАД, кфСРПВ. Были установлены корреляционные связи ТИМ ОСА, количества атеросклеротических бляшек сонных артерий, количества пораженных экстракраниальных сосудов с количеством гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий, с количеством бляшек коронарных артерий, количеством пораженных коронарных артерий, количеством пораженных сегментов коронарных артерий, количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Выводы. Таким образом, полученные данные о характере поражения сонных артерий свидетельствуют о неблагоприятном течении атеросклеротического процесса на фоне СД 2-го типа, о влиянии как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска на прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий, о наличии взаимосвязи коронарного атеросклероза с выраженностью поражения сонных артерий. Оценка выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий должна проводиться в рутинной клинической практике с целью стратификации риска, оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска, прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, модифицируемые факторы риска, немодифицируемые факторы риска.

Резюме

Взаємозв'язки атеросклеротичного ураження сонних артерій з модифікованими і немодифікованими факторами ризику, коронарним атеросклерозом у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Харківський національний медичний університет

Мета дослідження - оцінити вираженість атеросклеротичного ураження сонних артерій і визначити взаємозв'язки вираженості ураження сонних артерій з модифікованими і немодифікованими факторами ризику, коронарним атеросклерозом у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу).

Матеріали і методи: обстежено 131 пацієнт з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік яких склав $59,6 \pm 9,11$ років. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: 1 група (n = 70) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2 група (n = 61) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх

пацієнтів проводилась оцінка пульсового артеріального тиску (ПАТ), каротидно-феморальної швидкості розповсюдження пульсової хвилі методом реографії, доплерографія сонних артерій з оцінкою товщини комплексу загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА). Оцінювалися показники ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ)), показники короткострокового і довгострокового контролю глікемії, індекс маси тіла, маркери дисфункції ендотелію (фракталкін, асиметричний диметиларгінін (АДМА)).

Результати. У 63% пацієнтів 1-ої групи, у 49% 2-ї групи встановлено наявність атеросклеротичних бляшок сонних артерій. У пацієнтів 1-ої групи середня кількість бляшок на 1 пацієнта було вище, ніж в осіб 2-ї групи ($1,20 \pm 1,06$ vs $0,85 \pm 1,01$; $p=0,16$). У пацієнтів 1-ої групи середня кількість уражених екстракраніальних судин було вище, ніж в осіб 2-ї групи ($1,09 \pm 0,93$ vs $0,78 \pm 0,66$; $p=0,12$). У пацієнтів 1-ої групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з групою контролю ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$), у пацієнтів 2-ї групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з групою контролю ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$). Крім того у пацієнтів 1-ї групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p=0,00001$). У пацієнтів 1б підгрупи ТІМ ЗСА була достовірно вище, ніж у пацієнтів 1а підгрупи ($1,24 \pm 0,09$ мм vs $1,16 \pm 0,09$ мм; $p=0,0015$). У пацієнтів 2б підгрупи ТІМ ОСА була незначно вище, ніж у пацієнтів 2а підгрупи ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,10$ мм; $p=0,45$). У пацієнтів 1в підгрупи ТІМ ЗСА була достовірно вище, ніж у пацієнтів 1г підгрупи ($1,28 \pm 0,05$ мм vs $1,13 \pm 0,07$ мм; $p < 0,00001$). У пацієнтів 2в підгрупи ТІМ ЗСА була достовірно вище, ніж у пацієнтів 2г підгрупи ($1,26 \pm 0,07$ мм vs $1,08 \pm 0,13$ мм; $p=0,0003$). Були встановлені кореляційні зв'язки ТІМ ЗСА, кількості атеросклеротичних бляшок сонних артерій, кількості уражених екстракраніальних судин з віком, з ІМТ, стажем ЦД, зі стажем ІХС, з показниками ліпідного обміну (ЗХ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ), вуглеводного обміну (рівнем глюкози, HbA1c), маркерами

ендотеліальної дисфункції (фракталкін, АДМА), ПАТ, кфСРПВ. Були встановлені кореляційні зв'язки ТІМ ЗСА, кількості атеросклеротичних бляшок сонних артерій, кількості уражених екстракраніальних судин з кількістю гемодинамічно незначущих стенозів коронарних артерій, з кількістю бляшок коронарних артерій, кількістю уражених коронарних артерій, кількістю уражених сегментів коронарних артерій, кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій.

Висновки. Таким чином, отримані дані про характер ураження сонних артерій свідчать про несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу на тлі ЦД 2-го типу, про вплив модифікованих і немодифікованих факторів ризику на прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій, наявність взаємозв'язків коронарного атеросклерозу з вираженістю ураження сонних артерій. Оцінка вираженості атеросклеротичного ураження сонних артерій повинна проводитися в рутинній клінічній практиці з метою стратифікації ризику, оцінки індивідуального серцево-судинного ризику, прогнозування атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Ключові слова: атеросклероз сонних артерій, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, модифіковані фактори ризику, немодифіковані фактори ризику.

Abstract

The relationship the severity of carotid arteries atherosclerosis with modifiable and non-modifiable risk factors, coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease based on the presence of type 2 diabetes mellitus

Zhuravlyova L., Lopina N.

Kharkiv National Medical University

The purpose of research – to evaluate the severity of atherosclerosis lesions of carotid arteries and it's relationship with modifiable and non-modifiable risk factors, the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of $59,6 \pm 9,11$ years were examined. Depending on the presence of T2DM with CAD were divided into 2 groups: 1 group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2 group (n = 61) - patients with CAD without concomitant T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients underwent pulse arterial pressure (PAP) assessment, carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) assessed by rheography, dopplerography of carotid arteries with estimation of intima media thickness of common carotid artery (TIM CCA) was performed. The parameters of lipid metabolism (levels of total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very low-density lipoproteins (VLDL), triglycerides (TG)), indicators of short-term and long-term glycemic control, body mass index, markers of endothelial dysfunction (fractalkine, asymmetric dimethylarginine (ADMA)) were assessed.

Results: At 63% of patients of the 1st group, 49% of the 2nd group was found presence of atherosclerotic plaques of the carotid arteries. In patients of the 1st group, the average number of plaques per patient were higher than in the patients of the 2nd group (1.2 ± 1.06 vs 0.85 ± 1.01 , $p=0.16$). In patients of the 1st group the mean number of affected extracranial vessels was higher than in those in the 2nd group (1.09 ± 0.93 vs 0.78 ± 0.66 ; $p=0.12$). In patients of the 1st group IMT CCA was significantly higher in comparison with the control group (1.22 ± 0.10 mm vs 0.89 ± 0.06 mm; $p=0.00001$), in the 2nd group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with the control group (1.11 ± 0.15 mm vs 0.89 ± 0.06 mm, $p=0.00001$). In addition, in the patients of the 1st group, TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2nd group (1.22 ± 0.10 mm vs 1.11 ± 0.15 mm, $p=0.00001$). In the patients of the 1b subgroup, the TIM CCA was significantly higher than in the subgroup 1a patients (1.24 ± 0.09 mm vs 1.16 ± 0.09 mm, $p=0.0015$). In 2b subgroup patients TIM CCA was slightly higher than in patients of the subgroup 2a (1.11 ± 0.14 mm vs 1.08 ± 0.10 mm; $p=0.45$). In patients 1v subgroup, TIM CCA was significantly higher than in patients 1g subgroup (1.28 ± 0.05 mm vs 1.13 ± 0.07 mm, $p<0.00001$). Patients 2v subgroup CCA IMT was significantly higher than in patients 2g subgroups (1.26 ± 0.07

mm vs 1.08 ± 0.13 mm; $p=0.0003$). There were established correlations TIM CCA, amount of atherosclerotic plaques of carotid arteries, number of affected extracranial vessels with age, BMI, experience CAD, T2DM with indices of lipid metabolism (TC, LDL, VLDL, TG), glucose metabolism (glucose level, HbA1c), markers of endothelial dysfunction (fractalkin, ADMA), PAP, cfPWV. There were established correlations CCA IMT, amount of atherosclerotic plaques of carotid arteries, amount of affected extracranial vessels with hemodynamically nonsignificant amount of stenosis of the coronary arteries, the number of plaques of coronary arteries, the number of diseased coronary arteries, the number of diseased coronary artery segments, the number of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries.

Conclusions. Thus, the data of the character carotid arteries atherosclerotic lesions show unfavorable for atherosclerotic process especially in patients with T2DM and the effect of modifiable and non-modifiable risk factors for progression of carotid atherosclerosis, and it's relationship with the severity of coronary atherosclerosis. Assessment of the severity of atherosclerotic carotid arteries should be carried out in routine clinical practice for the purpose of risk stratification, evaluation of individual cardiovascular risk, prediction of atherosclerotic lesions of the coronary vessels.

Key words: atherosclerosis of carotid arteries, coronary artery atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, modifiable risk factors, non-modifiable risk factors.

Актуальность исследования.

По данным Европейского общества кардиологов сердечно-сосудистая смертность максимальна в странах восточной Европы, к которым принадлежит и Украина [1]. В подавляющем большинстве основой патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводило к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно

превышает западноевропейские показатели [1]. Во всем мире постоянно растет количество больных СД 2-го типа. По данным Международной диабетической федерации число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн. и к 2035 году составит 592 млн. [7,10,14]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [7,10]. Такие больные составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР), учитывая то, что причиной смерти в 75% случаев в данной группе пациентов являются ССЗ. Распространенность ИБС у больных СД 2-го типа достигает 50-60%. При этом атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8-10 лет раньше, чем в общей популяции. Ранняя инвалидизация и высокая смертность вследствие развития кардиоваскулярных осложнений позволяют рассматривать СД 2-го типа как ССЗ. СД 2-го типа, характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие наличия у этих больных диабетической дислипидемии, гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса [7,10,11,12,13,14].

Основу предупреждения ССЗ составляет концепция коррекции факторов риска, которая направлена на выявление лиц высокого риска развития ССЗ с целью последующего осуществления профилактических мероприятий. Доступная неинвазивная методика ультразвуковой доплерографии сонных артерий с оценкой толщины комплекса общей сонной артерии (ТИМ ОСА) всё чаще применяется в рутинной клинической практике. Увеличение толщины ТИМ ОСА является важным маркером сосудистого повреждения, суррогатным маркером атеросклероза и предиктором таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт [8,9]. Однако в настоящее время до конца не изучено влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на выраженность поражения сонных артерий и взаимосвязи выраженности атеросклероза каротидного и коронарного бассейнов. Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции

ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное развитие атеросклероза [11,12,13]. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [12].

Цель работы - оценить выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий и определить взаимосвязи поражения сонных артерий с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клиничко-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронаровентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.Н. Коваленко, М.И. Лутай, Ю.Н. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [8,9]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [10,14]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный

гемоглобин). Проводилось определение глюкозы натощак и гликемического профиля автоматическим анализатором Chem Well. Глюкозу в крови определяли глюкозооксидазным методом. Как информативный метод характеристики долгосрочного гликемического контроля использовали определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) хроматографическим методом. У всех пациентов с ИБС проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемая по индексу Кетле. Оценка нарушений липидного обмена проводилась на основании методических рекомендаций по дислипидемии Ассоциации кардиологов Украины (2016 г.) [2].

Оценка липидного обмена (общие липиды, холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) (наборы реактивов «Das spectrum med», Молдова), коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле А.Н. Климова. Оценка дисфункции эндотелия осуществлялась на основании определения уровня фракталикина и асимметричного диметиларгинина (АДМА). Уровень фракталикина определялся с помощью набора реактивов RayBio[®] Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США), уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik» K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

КфСРПВ определяли с помощью четырехканального реографа «РеоКом» [3,4,5]. 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. Пульсовое артериальное давление рассчитывалось как разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий (КА) в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

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 [8,9]. 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 [6].

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 $p < 0,05$. Оценка корреляций проводилась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена R [6]. Проводился множественный регрессионный анализ с целью установления зависимости одной переменной от двух или более независимых переменных [6].

Средний возраст обследованных пациентов с ИБС составил $59,6 \pm 9,11$ лет, при этом достоверных различий в возрасте между пациентами обеих групп выявлено не было.

Пациенты 1-ой и 2-ой групп были сопоставимы по возрасту, стажу ИБС, статусу курения, анамнезу предшествующего приёма статинов.

Пациенты 1-ой группы имели достоверно больший индекс массы тела (ИМТ) в сравнении с пациентами 2-ой группы ($30,87 \pm 4,48$ кг vs $29,1 \pm 4,14$ кг; $p_{12}=0,02$). В сравнении с группой контроля пациенты 1-ой, 2-ой групп имели достоверно больший ИМТ ($30,87 \pm 4,48$ кг vs $25,9 \pm 3,5$ кг; $p_{1к}=0,0026$), ($29,1 \pm 4,14$ кг vs $25,9 \pm 3,5$ кг; $p_{2к}=0,0023$). Достоверно большее количество пациентов 1-ой группы имели ожирение в сравнении со 2-ой (41 ; $58,6\%$ vs 25 ; 41% ; $p_{12}=0,0465$).

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Результаты.

При проведении доплерографии сонных артерий у лиц контрольной группы атеросклеротических бляшек сонных артерий выявлено не было. У 63 % пациентов 1-ой группы ($n=44$), у 49% 2-ой группы ($n=30$) установлено наличие

атеросклеротических бляшек сонных артерий, при этом разница между группами достоверной не была ($p=0,1094$). У пациентов 1-ой группы среднее количество бляшек на 1 пациента было выше, чем у лиц 2-ой группы ($1,2\pm 1,06$ vs $0,85\pm 1,01$), однако разница между группами достоверной не была ($p=0,16$). У пациентов 1-ой группы среднее количество пораженных экстракраниальных сосудов было выше, чем у лиц 2-ой группы ($1,09\pm 0,93$ vs $0,78\pm 0,66$), однако разница между группами достоверной не была ($p=0,12$). По количеству пациентов с гемодинамически значимыми стенозами СА (более 70%) между пациентами 1-ой и 2-ой групп достоверных отличий выявлено не было (3%, $n_1=3$ vs 7%, $n_2=1$; $p=0,46$). У пациентов 1-ой группы при проведении УЗ ДП сонных артерий чаще встречались умеренные стенозы (50-70%) в сравнении с лицами 2-ой группы, однако разница достоверной не была (34%, $n_1=15$ vs 17%, $n_2=5$; $p=0,11$). У пациентов 2-ой группы при проведении доплерографии сонных артерий чаще встречались гемодинамически незначимые стенозы СА (менее 50%) в сравнении с лицами 1-ой группы, однако разница достоверной не была (80%, $n_2=24$ vs 59%, $n_1=26$; $p=0,06$) (Табл.1.).

Табл. 1. Ультразвуковая характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий в исследуемых группах больных.

Группы	Контроль	1 группа (n=70)	2 группа (n=61)
Отсутствие бляшки	20 / 100%	26 / 37%	31 / 51%
Наличие бляшек	0	44 / 63%	30 / 49%
Среднее количество бляшек на пациента	0	$1,2\pm 1,06$	$0,85\pm 1,01$
Среднее количество пораженных экстракраниальных сосудов	0	$1,09\pm 0,93$	$0,78\pm 0,66$
Общее количество пациентов с гемодинамически значимыми стенозами СА (более 70%)	0	3 / 7%	1 / 3%
Общее количество	0	15 / 34%	5 / 17%

пациентов с умеренными стенозами СА (50-70%)			
Общее количество пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами СА(менее 50%)	0	26 / 59%	24/ 80%

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и % от общего числа, здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$.

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	Контроль (n=20)	1 группа (n=70)	2 группа (n=61)
Показатель			
ТИМ ОСА, мм	$0,89 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,10^{*}/\#$	$1,11 \pm 0,15^{##}$

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 ($1,24 \pm 0,09$ мм vs $1,16 \pm 0,09$ мм; $p=0,0015$). У пациентов 2б подгруппы ТИМ ОСА была незначительно выше, чем у пациентов 2а подгруппы, при этом разница достоверной не была ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,10$ 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	1 (n=70)	1a (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2a (n=15)	2б (n=46)
Показатель						
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 1a 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	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)
Показатель						
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: *** $p = 0,0003$.

Проводилась оценка взаимосвязей таких показателей как возраст, ИМТ, стаж ИБС, стаж СД, показателей углеводного обмена (глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин), липидного обмена (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, триглицериды), эндотелиальной дисфункции (фракталкин, АДМА), ПАД с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий.

Было установлено, что ТИМ ОСА связана слабой положительной корреляционной связью с возрастом ($R=0,36$; $p=0,000004$), с ИМТ ($R=0,32$; $p=0,0000055$), стажем СД ($R=0,19$; $p=0,03$), средней – со стажем ИБС ($R=0,57$; $p < 0,000001$); количество атеросклеротических бляшек сонных артерий было связано слабой корреляционной связью с возрастом ($R=0,25$; $p=0,0017$), с ИМТ ($R=0,13$; $p=0,12$), стажем СД ($R=0,15$; $p=0,10$), средней – со стажем ИБС ($R=0,44$; $p < 0,0000001$); количество пораженных экстракраниальных сосудов было связано слабой корреляционной связью с возрастом ($R=0,26$; $p=0,0015$), с ИМТ ($R=0,12$; $p=0,16$), стажем СД ($R=0,19$; $p=0,03$), средней – со стажем ИБС ($R=0,46$; $p < 0,0000001$) (Табл.5.).

Табл. 5. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения сонных артерий и характеристиками пациентов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	Возраст	ИМТ, кг/м ²	Стаж ИБС	Стаж СД
ТИМ ОСА	$R=0,36$ $p=0,000004$	$R=0,32$ $p=0,0000055$	$R=0,57$ $p < 0,000001$	$R=0,19$ $p=0,03$
Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий	$R=0,25$ $p=0,0017$	$R=0,13$ $p=0,12$	$R=0,44$ $p < 0,0000001$	$R=0,15$ $p=0,10$

Количество пораженных экстракраниальных сосудов	R=0,26 p=0,0015	R=0,12 p=0,16	R=0,46 p<0,0000001	R=0,19 p=0,03
---	--------------------	------------------	-----------------------	------------------

При оценке корреляционных связей выраженности поражения сонных артерий с показателями липидного обмена было установлено наличие слабых положительных корреляционных связей ТИМ ОСА с уровнем ОХ (R=0,23; p=0,0045), ХС ЛПОНП (R=0,28; p=0,00055), ТГ (R=0,19; p=0,018), слабой отрицательной корреляционной связи с уровнем ХС ЛПВП (R= -0,14; p=0,08). Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий было связано слабой корреляционной связью с уровнем ОХ (R=0,12; p=0,13), с ХС ЛПОНП (R=0,23; p=0,0053), ТГ (R=0,16; p=0,049), отрицательной корреляционной связи с уровнем ХС ЛПВП (R= -0,11; p=0,19). Количество пораженных экстракраниальных сосудов было связано слабой корреляционной связью с уровнем ХС ЛПОНП (R=0,22; p=0,0064), ТГ (R=0,15; p=0,067), отрицательной корреляционной связи с уровнем ХС ЛПВП (R= -0,13; p=0,12). (Табл.6.).

Табл. 6. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения сонных артерий и показателями липидного обмена у пациентов с ИБС (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПОНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ТИМ ОСА	R=0,23 p=0,0045	R= 0,07 p=0,41	R= 0,28 p=0,00055	R= - 0,14 p=0,08	R=0,19 p=0,018
Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий	R=0,12 p=0,13	R= 0,02 p=0,85	R=0,23 p=0,0053	R= - 0,11 p=0,19	R=0,16 p=0,049
Количество пораженных экстракраниальных сосудов	R=0,09 p=0,24	R= - 0,006 p=0,093	R=0,22 p=0,0064	R= - 0,13 p=0,12	R=0,15 p=0,067

При оценке корреляционных связей выраженности поражения сонных артерий с показателями углеводного обмена и маркерами эндотелиальной дисфункции было установлено наличие слабой положительной корреляционной связи ТИМ ОСА с уровнем глюкозы крови ($R=0,40$; $p<0,0000001$), умеренной с уровнем HbA1c ($R=0,69$; $p<0,0000001$), уровнем АДМА ($R=0,57$; $p<0,0000001$), сильной положительной корреляционной связи с уровнем фракталкина ($R= 0,76$; $p<0,0000001$). Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий было связано слабой корреляционной связью с уровнем глюкозы ($R=0,19$; $p=0,017$), с уровнем HbA1c ($R=0,48$; $p=0,000001$), АДМА ($R=0,48$; $p<0,0000001$), умеренной положительной корреляционной связью с уровнем фракталкина ($R= 0,58$; $p<0,0000001$). Количество пораженных экстракраниальных сосудов было связано слабой корреляционной связью с уровнем глюкозы ($R=0,17$; $p=0,042$), с уровнем HbA1c ($R=0,45$; $p=0,000004$), с уровнем АДМА ($R=0,47$; $p<0,0000001$), умеренной положительной корреляционной связью с уровнем фракталкина ($R= 0,57$; $p<0,0000001$) (Табл.7.).

Табл. 7. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения сонных артерий и показателями углеводного обмена и маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Фракталкин, пг/мл	АДМА, мкМ/л
ТИМ ОСА	$R=0,40$ $p<0,0000001$	$R=0,69$ $p<0,0000001$	$R=0,76$ $p<0,0000001$	$R=0,57$ $p<0,0000001$
Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий	$R=0,19$ $p=0,017$	$R=0,48$ $p=0,000001$	$R=0,58$ $p<0,0000001$	$R=0,48$ $p<0,0000001$

Количество пораженных экстракраниальных сосудов	R=0,17 p=0,042	R=0,45 p=0,000004	R=0,57 p<0,0000001	R=0,47 p<0,0000001
---	-------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------

При оценке корреляционных связей выраженности поражения сонных артерий и поражением коронарных артерий, кфСРПВ, ПАД было установлено наличие слабых положительных корреляционных связей ТИМ ОСА с количеством гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий (R=0,30; p=0,0002), с уровнем ПАД (R=0,42; p<0,0000001), сильных положительных корреляционных связей с количеством бляшек коронарных артерий (R=0,88; p<0,0000001), количеством пораженных коронарных артерий (R= 0,85; p<0,0000001), количеством пораженных сегментов коронарных артерий (R= 0,86; p<0,0000001), количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (R= 0,73; p<0,0000001), с кфСРПВ (R= 0,76; p<0,0000001). Количество атеросклеротических бляшек сонных артерий было связано слабой корреляционной связью с количеством гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий (R=0,16; p=0,46), с уровнем ПАД (R=0,25; p=0,0021), умеренной положительной корреляционной связью с количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (R=0,67; p<0,0000001), с кфСРПВ (R=0,55; p<0,0000001), сильной положительной корреляционной связью с количеством бляшек коронарных артерий (R=0,74; p<0,0000001), количеством пораженных коронарных артерий (R=0,71; p<0,0000001), количеством пораженных сегментов коронарных артерий (R=0,73; p<0,0000001). Количество пораженных экстракраниальных сосудов было связано слабой корреляционной связью с количеством гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий (R=0,19; p=0,022), с уровнем ПАД (R=0,27; p=0,001), умеренной положительной корреляционной связью с количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (R=0,65; p<0,0000001), с кфСРПВ (R=0,56; p<0,0000001), сильными положительными

корреляционными связями с количеством бляшек коронарных артерий ($R=0,75$; $p<0,0000001$), с количеством пораженных коронарных артерий ($R=0,73$; $p<0,0000001$), с количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,74$; $p<0,0000001$) (Табл.8.).

Табл. 8. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения сонных артерий и поражением коронарных артерий, кфСРПВ, ПАД у пациентов с ИБС (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	ТИМ ОСА, мм	Количество атеросклероти- ческих бляшек сонных артерий	Количество пораженных экстракраниальных сосудов
Количество бляшек коронарных артерий	$R=0,88$ $p<0,0000001$	$R=0,74$ $p<0,0000001$	$R=0,75$ $p<0,0000001$
Количество пораженных коронарных артерий	$R=0,85$ $p<0,0000001$	$R=0,71$ $p<0,0000001$	$R=0,73$ $p<0,0000001$
Количество пораженных сегментов коронарных артерий	$R=0,86$ $p<0,0000001$	$R=0,73$ $p<0,0000001$	$R=0,74$ $p<0,0000001$
Количество гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий	$R=0,73$ $p<0,0000001$	$R=0,67$ $p<0,0000001$	$R=0,65$ $p<0,0000001$
Количество гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий	$R=0,30$ $p=0,0002$	$R=0,16$ $p=0,046$	$R=0,19$ $p=0,022$
ПАД, мм рт.ст	$R=0,42$ $p<0,0000001$	$R=0,25$ $p=0,0021$	$R=0,27$ $p=0,001$
кфСРПВ, м/с	$R=0,76$ $p<0,0000001$	$R=0,55$ $p<0,0000001$	$R=0,56$ $p<0,0000001$

При проведении множественного регрессионного анализа было установлено, что уравнение зависимости ТИМ ОСА от независимых факторов риска у лиц без СД 2-го типа формулировалось следующим образом:

$$\text{ТИМ ОСА} = 0,603134 + 0,000698 \times \text{фракталкин} + 0,067090 \times \text{АДМА}$$

При этом $R^2=0,65$, то есть изменение ТИМ ОСА на 65% происходит под воздействием указанных факторов эндотелиальной дисфункции, уровень значимости модели $p < 0,0000$. Например, при уровне фракталкина 728 пг/мл и уровне АДМА 2,13 мкМ/л по данной формуле ожидаемое значение ТИМ ОСА составит 1,25 мм (95% доверительный интервал: 1,19 мм-1,32 мм).

При проведении множественного регрессионного анализа было установлено, что уравнение зависимости ТИМ ОСА от независимых факторов риска у лиц с СД 2-го типа формулировалось следующим образом:

$$\text{ТИМ ОСА} = 0,756714 + 0,003896 \times \text{возраст} + 0,004614 \times \text{стаж СД 2-го типа} + 0,000330 \times \text{фракталкин}.$$

При этом $R^2=0,59$, то есть изменение ТИМ ОСА на 59% происходит под воздействием указанных факторов, уровень значимости модели $p < 0,0000$. Например, у пациента 58 лет со стажем СД 2-го типа 5 лет при уровне фракталкина 722 пг/мл по данной формуле ожидаемое значение ТИМ ОСА составит 1,24 мм (95% доверительный интервал: 1,22 мм-1,27 мм).

Выводы.

Таким образом, полученные данные о характере поражения сонных артерий свидетельствуют о неблагоприятном течение атеросклеротического процесса на фоне СД 2-го типа и о влиянии как модифицируемых и немодифицируемых факторов на прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий, и взаимосвязи коронарного атеросклероза с выраженностью поражения сонных артерий, а именно:

1. У 63 % пациентов 1-ой группы, у 49% 2-ой группы установлено наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий. У пациентов 1-ой группы среднее количество бляшек на 1 пациента было выше, чем у лиц 2-ой

- группы ($1,2 \pm 1,06$ vs $0,85 \pm 1,01$; $p=0,16$). У пациентов 1-ой группы среднее количество пораженных экстракраниальных сосудов было выше, чем у лиц 2-ой группы ($1,09 \pm 0,93$ vs $0,78 \pm 0,66$; $p=0,12$).
2. 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 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; $p=0,00001$).
 3. У пациентов 1б подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1а подгруппы ($1,24 \pm 0,09$ мм vs $1,16 \pm 0,09$ мм; $p=0,0015$). У пациентов 2б подгруппы ТИМ ОСА была незначительно выше, чем у пациентов 2а подгруппы ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,10$ мм; $p=0,45$).
 4. У пациентов 1в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 1г подгруппы ($1,28 \pm 0,05$ мм vs $1,13 \pm 0,07$ мм; $p < 0,00001$). У пациентов 2в подгруппы ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у пациентов 2г подгруппы ($1,26 \pm 0,07$ мм vs $1,08 \pm 0,13$ мм; $p=0,0003$).
 5. Были установлены корреляционные связи ТИМ ОСА, количества атеросклеротических бляшек сонных артерий, количества пораженных экстракраниальных сосудов с возрастом, с ИМТ, стажем СД, со стажем ИБС, с показателями липидного обмена (ОХ, ХС ЛПОНП, ТГ, ХС), углеводного обмена (уровнем глюкозы, HbA1c), маркерами эндотелиальной дисфункции (фракталкин, АДМА), ПАД, кфСРПВ.
 6. Были установлены корреляционные связи ТИМ ОСА, количества атеросклеротических бляшек сонных артерий, количества пораженных экстракраниальных сосудов с количеством гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий, с количеством бляшек коронарных артерий, количеством пораженных коронарных артерий, количеством пораженных сегментов коронарных артерий, количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Результаты проведенного исследования демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза не только показателей липидного обмена, углеводного обмена, но и других патогенетических механизмов, в частности показателей дисфункции эндотелия, требующих уточнения для разработки эффективных методов ранней диагностики и лечения с целью улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Оценка выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий должна проводиться в рутинной клинической практике с целью стратификации риска, оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска, прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

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. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / под ред.: Мітченко О.І., Лутай М.І. Київ. –2011. –25 с.
3. Журавлєва Л.В. Значение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа /Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина // Український кардіологічний журнал.–2017. – № 1. –С.43–50.
4. Журавлева Л. В. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии / Л. В. Журавлева, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В. Г. Сергеев, Д. Е. Волков, Д. А. Лопин // Ліки України. – 2016г. – № 10 – С.22 –32.
5. Журавлєва Л.В. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии /

- Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В.Г. Сергеев, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин // Серце і судини. –2016. – № 4.
6. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледощук 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.
7. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6 –70.
8. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
11. Goldfine A.B. Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus / A.B. Goldfine, E.J. Phua, M.J. Abrahamson // Circulation. –2014–Vol.129.–P.2567–2573.
12. 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.
13. Naito R. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives / R. Naito, T. Kasai // World Journal of Cardiology. – 2015 Mar 26. – 7(3). – p.119–124.
14. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.

1. Biduchak AS, Shkrobanets ID, Leonets SI. Epidemiolohichni osoblyvosti khvorob systemy krovoobihu v Ukraini i Chernivetskii oblasti. [Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskii region]. Bukovynskiy medychnyi visnyk (Ukr).2013; 17(3): 100-103.
2. Dyslipidemii: diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia. Metodychni rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy / Mitchenko O.I., Lutai M.I. [Dislipidemia: diagnosis, prevention and treatment] (Rus). Kyiv.2011: 25p.
3. Zhuravlëva L.V., Lopina N.A. Znachenye karotyдно-femoralnoi skorosty rasprostraneniya pulsovoi volny v prohnozyrovanyy aterosklerotycheskoho porazheniia venechnikh sosudov v zavysymosty ot nalychiia sakharnoho dyabeta 2-ho typu [Value of carotid-femoral pulse wave velocity in prediction of atherosclerotic lesions of the coronary vessels depending on presence of type 2 diabetes mellitus] Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal (Rus). 2017; 1: 43–50.
4. Zhuravlëva L.V., Lopina N.A., Kuznetsov Y.V., Ermolenko T.Y., Pechenyn A.V., Serheev V.H., Volkov D.E., Lopin D.A. Metodyka yzmereniia karotyдно-femoralnoi, aortalno-femoralnoi skorosty rasprostraneniya pulsovoi volny s pomoshchiu [Method of carotid-femoral and aorto-femoral pulse wave velocity measurement using rheography] Liky Ukrainy (Rus).2016;10: 22 –32.
5. Zhuravlëva L.V., Lopina N.A., Kuznetsov Y.V., Ermolenko T.Y., Pechenyn A.V., Serheev V.H., Volkov D.E., Lopin D.A. Sravnytelnaia otsenka yzmereniia skorosty rasprostraneniya pulsovoi volny s pomoshchiu reohrafyy y ultrazvukovoi dopplerohrafyy [Comparative evaluation of the measurement of carotid-femoral pulse wave velocity using rheograph "ReoCom" and Doppler ultrasound] Sertse i sudyny(Rus).2016; 4: 72–79.
6. Moskalenko VF, Hulchii OP, Holubchikov MV, Liedoshchuk BO, Liekhan VM, Ohniev VA, Lytvynova LO, Maksymenko OP, Tonkovyd OB, authors; Moskalenko VF, editor. Biostatystyka. [Biostatistics]. K.: Knyha plus (Ukr).2009. 184 p.
7. ESC Guidelines on Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD / Russian journal of Cardiology. 2014; № 3(107): P.7-61 (in russ) DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
8. Stabilna ishemichna khvoroba sertsia: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Stable ischemic heart disease: adapted, evidence based, clinical guidelines] (Ukr). Kyiv: 2016. 177 p.
9. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care: Stable ischemic heart disease / The order of MoH of Ukraine 02.03.2016 № 152. – 61 p.
10. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care: Diabetes mellitus type 2 (The order of MoH of Ukraine №1118 21.12.2012) – 115 p.
11. Goldfine A.B., Phua E.J., Abrahamson M.J. [Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus] Circulation.(Eng).2014;129:2567–2573.

12. Huang Y., Cai X., Chen P., Mai W. et al. [Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis] *Annals of Medicine*. (Eng). 2014; 46:684–692.
13. Naito R., Kasai T. [Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives] *World Journal of Cardiology*. (Eng). 2015; 7(3):119–124.
14. Standards of medical care in diabetes - 2016. American Diabetes Association / *Diabetes Care*. (Eng). 2016; 39(1):S.1–S.109.