

Маркери субклінічного атеросклерозу та їхній зв'язок із метаболічними порушеннями у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Л.В. Хімійон¹, В.І. Ткаченко¹, М.О. Рибицька¹, Л.В. Продусевич^{1,2}

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київська обласна клінічна лікарня

У статті наведені дані аналізу маркерів субклінічного атеросклерозу (товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій, атеросклеротичні бляшки) та їхній зв'язок із метаболічними порушеннями та рівнем С-реактивного білка у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, атеросклероз, товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій, С-реактивний білок, сечова кислота.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань із неухильною тенденцією до зростання. За даними МОЗ України, станом на 2012 рік на диспансерному обліку в Україні щодо ЦД перебувало понад 1 млн 330 тис. хворих [1]. При цьому майже 90% припадає на хворих із ЦД 2-го типу. Серед дорослого населення в Україні близько 10% людей мають ЦД 2-го типу, а серед населення віком понад 65 років – 20% [2].

Як відомо, найбільш частими ускладненнями ЦД є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Цю патологію відзначають більш ніж у половині хворих на ЦД [3]. За даними ВООЗ, до 75% хворих на ЦД 2-го типу гинуть внаслідок саме серцево-судинних катастроф. З іншого боку, ЦД 2 типу є одним із головних незалежних факторів ризику (ФР) ССЗ, що часто визначає прогноз, у тому числі для життя, у цих пацієнтів. Серед хворих на ЦД поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) у 2–4 рази вище, ніж у загальній популяції, а ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) – у 6–10 разів вище, ніж серед осіб без ЦД [4].

Доведено, що в основі частого ураження серцево-судинної системи у хворих на ЦД лежить розвиток атеросклерозу судин різної локалізації [3]. На доклінічних стадіях атеросклеротичні зміни в судинах у пацієнтів із ЦД 2-го типу часто недооцінюють практикуючі лікарі. До того ж у хворих на ЦД частіше, ніж у загальній популяції, ІХС ускладнюється атиповою безболівою формою ІМ [5].

Така статистика тісно пов'язана з тим, що ЦД є самостійним і незалежним ФР. А з іншого боку, ФР ІХС саме при ЦД вважають: вік > 45 років, тривалість захворювання на ЦД > 5 років, рівень НbA1c > 7%, систолічний артеріальний тиск > 135 мм рт.ст., рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 3,12 ммоль/л [6].

На сьогодні в світі активно дискутується питання віднесення до основних ФР ССЗ рівень сечової кислоти (СК) та С-реактивного білка (СРБ), який є не лише чутливим маркером запалення, але й відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу [7].

Ще у 2002 році Американською асоціацією клінічних ендокринологів гіперурикемія була запропонована в якості одного з основних критеріїв метаболічного синдрому. Сьогодні гіперурикемію розглядають як маркер ризику ССЗ, а більш високі рівні СК в сироватці крові асоційовані з атерогенезом і прогресуванням потовщення КІМ [8–11].

Взаємозв'язок рівня СРБ із вираженістю потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) був продемонстрований низ-

кою робіт [12, 13]. У той час як в інших проспективних дослідженнях не вдалося встановити значущий зв'язок рівня СРБ з прогресуванням потовщення КІМ після коригування декількох традиційних ФР [14]. Т. Pearson та співавтори (2003 р.) з Центру контролю і профілактики захворювань (США) та Американської асоціації кардіологів зазначили використання показників СРБ як метод ранньої діагностики та первинної профілактики атеросклерозу і встановили граничні порогові точки СРБ відповідно до категорій щодо ризику: мінімальний ризик (<1,1 мг/л), низький ризик (1,1–1,9 мг/л), помірний ризик (2,0–2,9 мг/л) і високий ризик (> 3,0 мг/л) [15].

В основному зазначені вище дослідження проводили серед пацієнтів загальної популяції без ЦД. А у проспективному дослідженні INVADE було встановлено, що у пацієнтів із ЦД потовщення КІМ має істотний взаємозв'язок із рівнем глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) та СРБ, де обидва фактори виступали як незалежні предиктори ССЗ [16]. Тому подальше вивчення СРБ та СК як маркерів ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу є дуже важливим питанням для їхньої ранньої профілактики.

Для достовірного оцінювання атеросклеротичного ураження згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця (АНА) було використане неінвазивне ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій (СА) із визначенням товщини КІМ СА [17, 18].

Отже, у зв'язку з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації та передчасної смерті у хворих на ЦД 2-го типу, важливим питанням постає дослідження ролі СРБ та СК у розвитку атеросклерозу у цих пацієнтів.

Мета дослідження: визначити зв'язок маркерів субклінічного атеросклерозу із метаболічними порушеннями у хворих на ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини на базі КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги Русанівка» (м. Київ) та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2012–2015 рр.

У дослідження було включено 78 пацієнтів із встановленим діагнозом ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості в стадії субкомпенсації, з них 40 чоловіків (51,3%) і 38 жінок (48,7%). Вік хворих знаходився в діапазоні від 40 до 66 років і в середньому склав 53,82±0,92 року. Усі хворі були розділені на дві групи залежно від наявності чи відсутності супутньої стенокардії. Так, у 1-у (основну) групу увійшли 62 пацієнти (79,5%), у яких не було клінічних проявів атеросклерозу чи встановленого діагнозу «ІХС: Стабільна стенокардія напруження» в анамнезі та на момент початку дослідження, з них 35 чоловіків та 27 жінок, середній вік яких становив 52,90±0,83 року і які склали основну групу. У 2-у групу (порівняння) увійшли 16 пацієнтів (20,5%), яким в анамнезі був встановле-

Характеристика хворих на ЦД 2-го типу основної групи

Показники	Основна група		
	Усі хворі, n=62	Жінки, n=27	Чоловіки, n=35
Вік, роки	53,82±0,92	52,74±1,27	50,74±1,28
СРБ, мг/л	4,31±0,58	4,86±1,13	3,89±0,55
СК, мкмоль/л	308,49±11,11	270,28±12,99	337,97±15,29*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,68±0,14	4,03±0,20	3,42±0,18*
Товщина КІМ, мм	0,79±0,02	0,79±0,03	0,80±0,02
Кількість хворих із АБ, абс. число (%)	31 (50%)	14 (51,9%)	17 (48,6%)

Примітка: * – Різниця із показником осіб жіночої статі достовірна (p<0,05).

Таблиця 2

Показники біохімічного аналізу крові та результати УЗД СА у підгрупах

Показник	Перша підгрупа, n=18 (29%)	Друга підгрупа, n=13 (21%)	Третя підгрупа, n=31 (50%)
СРБ, мг/л	2,89±0,61	3,62±0,34*	5,43±1,01*
СК, мкмоль/л	288,76±14,84	310,87±16,22	318,95±15,06*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,20±0,28	3,64±0,29	3,99±0,18*
Товщина КІМ (середнє), мм	0,65±0,02	0,84±0,02*	0,87±0,02*

Примітка: * – Різниця із показниками першої підгрупи достовірна (p<0,05) ний діагноз «ІХС: Стабільна стенокардія напруження» із клінічними скаргами на ангінозний біль в області серця під час фізичного навантаження чи емоційного напруження на момент початку дослідження, з них 5 чоловіків та 11 жінок, середній вік яких складав 56,94±1,38 року.

У дослідження не включали хворих з недостатнім контролем глікемії та артеріального тиску, серцевою недостатністю, ураженням нирок, автоімунними та ревматичними захворюваннями, гострими запальними захворюваннями та іншими тяжкими станами і захворюваннями. Серед включених осіб хронічний панкреатит в стані ремісії було виявлено у 75 хворих (96,1%); хронічний холецистит в стані ремісії – у 68 хворих (87,2%), в тому числі некалькульозний – у 54 (69,2%), калькульозний – у 14 (17,9%).

Згідно з метою даного дослідження всім хворим проводили комплексне обстеження з урахуванням даних за останні 2 роки: оцінювання даних анамнезу шляхом аналізу даних медичних карток пацієнтів за останні 2 роки, фізикальне обстеження хворих із урахуванням скарг, біохімічне дослідження крові (СРБ, СК, ХС ЛПНЩ, HbA1c), добовий аналіз сечі на визначення альбумінурії та інструментальне обстеження (дуплексне колірне сканування сонних артерій, ЕКГ, ФГ, УЗД органів черевної порожнини).

Для оцінювання вираженості атеросклеротичних змін усім хворим проводили дуплексне колірне сканування СА на ультразвуковому апараті «Ultima Pro-30» лінійним датчиком з частотою 5–10 МГц. Діагностичним критерієм потовщення КІМ вважали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів показник $\geq 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) визначали при локальному потовщенні КІМ $>1,5$ мм [17].

Усі включені в дослідження пацієнти одержували належне лікування згідно з діючим протоколом ведення хворих із ЦД 2-го типу за Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» та Наказом МОЗ України від 23.11.2011 р. № 816 «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги: Ішемічна хвороба серця: Стабільна стенокардія напруження».

Статистичний аналіз даних та оброблення результатів були виконані за допомогою IBM SPSS Statistics [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу результатів дослідження було виявлено, що середній рівень СРБ за останні 2 роки спостереження серед пацієнтів основної групи становив 4,31±0,58 мг/л, СК – 308,49±11,11 мкмоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,68±0,14 ммоль/л. Визначений середній показник товщини КІМ склав 0,79±0,02 мм, а у 31 пацієнта (50%) було виявлено АБ в просвіті СА. Також з достовірною розбіжністю було виявлено, що жінки мали нижчі показники СК та вищі показники ХС ЛПНЩ порівняно з чоловіками (p<0,05). Характеристика хворих на ЦД 2-го типу основної групи представлена у табл. 1.

Виявлені середні показники СРБ та СК обстежених пацієнтів основної групи знаходилися в межах норми. При більш глибокому оцінюванні ролі рівня СРБ у потовщенні КІМ, спираючись на встановлені категорії ризику від Т. Pearson [13], було виявлено: 8 пацієнтів із середніми показниками СРБ за 2 останні роки $<1,1$ мг/л, товщина КІМ у котрих становила 0,75±0,7 мм; 14 пацієнтів із середніми показниками СРБ за 2 останні роки від 1,1 до 1,9 мг/л з товщиною КІМ 0,76±0,04 мм; 7 пацієнтів із середніми показниками СРБ 2,0–2,9 мг/л, товщина КІМ котрих становила 0,78±0,05 мм, і у 33 пацієнтів із середніми показниками СРБ $>3,0$ мг/л визначена товщина КІМ – 0,84±0,02 мм. Спостерігається достовірне потовщення КІМ у пацієнтів зі зростанням середнього показника СРБ за останні 2 роки спостереження (p<0,05), що свідчить про рівень СРБ як маркера потовщення КІМ.

Для визначення чинників зростання товщини КІМ проведено кореляційний аналіз між показниками товщини КІМ та біохімічними показниками пацієнтів основної групи. Його дані свідчать про те, що зміна товщини КІМ прямо асоційована з вмістом СРБ ($r=0,40$; p<0,05) і СК ($r=0,41$; p<0,05) у крові хворих на ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації. З метою визначення незалежності впливу СК та СРБ на потовщення КІМ було проведено кореляційний аналіз між зазначеними показниками. Виявлено прямо асоційований зв'язок: $r=0,41$; p<0,01, що свідчить про підсилювальну дію на потовщення КІМ обох показників. Результати кореляційного аналізу товщини КІМ та ХС ЛПНЩ не мали достовірного статистичного зв'язку, що може свідчити про наявність впливів інших ФР та отримання адекватної гіполіпідемічної терапії пацієнтами.

Характеристика хворих на ЦД 2-го типу, включених у дослідження

Показники	Усі хворі, n=78	Основна група, n=62	Група порівняння, n=16
Вік, роки	53,82±0,92	52,90±0,83	56,94±1,38
СРБ, мг/л	4,71±0,65	4,31±0,58	6,24±1,27
СК, мкмоль/л	320,04±11,89	308,49±11,11	364,82±27,82
СК (жінки), мкмоль/л	304,77±19,69	270,28±12,99	389,41±53,58
СК (чоловіки), мкмоль/л	334,56±13,58	337,97±15,29	310,72±17,56
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,67±0,13	3,68±0,14	3,60±0,38
Товщина КІМ (середнє), мм	0,82±0,02	0,79±0,02	0,89±0,02*
Кількість хворих із АБ, абс. число (%)	42 (53,8)	31 (50)	11 (68,9)

Примітка: * – Різниця із показником основної групи достовірна ($p < 0,05$).

Оскільки в обстежених пацієнтів верифіковано різний ступінь потовщення КІМ та наявність АБ в СА, для оцінювання ролі біохімічних показників у зміні товщини КІМ та прогресування атеросклерозу пацієнти основної групи були поділені на 3 підгрупи. Першу підгрупу склали 18 пацієнтів (середній вік – 50,06±1,70 року), які мали товщину КІМ <0,9 мм та не мали АБ, другу підгрупу – 13 пацієнтів (середній вік – 48,46±2,17 року), у яких виявлено потовщення КІМ ≥0,9 мм, але відсутні АБ, третю підгрупу – 31 пацієнт (середній вік – 53,84±1,14 року) із АБ у просвіті СА. Показники біохімічного аналізу крові та результати УЗД СА у підгрупах представлені в табл. 2.

У ході дослідження максимальні середні рівні біохімічних показників за 2 останні роки спостереження та товщина КІМ виявлені у третій підгрупі пацієнтів, що були з достовірною розбіжністю вищі від показників першої підгрупи пацієнтів ($p < 0,05$). Також відзначали достовірно вищий середній показник СРБ та товщини КІМ у пацієнтів другої підгрупи відповідно до першої підгрупи пацієнтів ($p < 0,05$).

Для практичного оцінювання ролі показників СРБ та СК у виникненні атеросклерозу у хворих основної групи був проведений аналіз вірогідності виникнення потовщення КІМ ≥0,9 мм та виявлення АБ в просвіті судин відповідно до зазначених ФР.

У ході дослідження було виявлено, що ризик виникнення потовщення КІМ ≥0,9 мм ($\chi^2_{(1)}=4,45$; $p < 0,05$) майже в 2 рази вищий при показниках рівнів СРБ >2 мг/л (ВР=1,99 (95%, ДІ: 1,06–3,73) та в 2,1 разу вищий ($\chi^2_{(1)}=4,99$, $p < 0,05$) при показниках рівнів СРБ >3 мг/л (ВР=2,13 (95%, ДІ: 1,06–4,29). А при умові підвищення рівня СК >300 мкмоль/л ризик потовщення КІМ ≥0,9 мм ($\chi^2_{(1)}=5,15$; $p < 0,05$) серед обстежених пацієнтів збільшується в 2,1 разу (ВР=2,10 (95%, ДІ: 1,07–4,12).

Також було оцінено ризик вірогідності виникнення атеросклерозу відповідно до статі. Так, було виявлено, що у жінок при умові рівня СРБ >3 мг/л ризик потовщення КІМ >0,9 мм ($\chi^2_{(1)}=4,03$; $p < 0,05$) збільшується в 2,5 разу (ВР=2,55 (95%, ДІ: 1,00–6,64). У чоловіків при умові підвищення рівня СРБ >2 мг/л ризик потовщення КІМ ($\chi^2_{(1)}=5,71$; $p < 0,05$) зростає майже в 2,8 разу (ВР=2,76 (95%, ДІ: 1,15–6,65), а при умові рівня СК >200 мкмоль/л ($\chi^2_{(1)}=6,29$; $p < 0,05$) – у 3,5 разу (ВР=3,56 (95%, ДІ: 2,04–6,19). Так, спостерігається більш виражений зв'язок ризику виникнення атеросклерозу у жінок зі зростанням СРБ, а у чоловіків – зі зростанням СРБ та СК.

Щодо виникнення АБ в просвіті СА у хворих основної групи, то при показниках СРБ >3 мг/л ($\chi^2_{(1)}=5,54$; $p < 0,05$) ризик підвищується в 1,8 разу (ВР=1,83 (95%, ДІ: 1,08–3,09), при підвищенні СК >300 мкмоль/л ($\chi^2_{(1)}=3,93$; $p < 0,05$) – в 1,6 разу (ВР=1,63 (95%, ДІ: 1,04–2,86), також при показниках ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л ($\chi^2_{(1)}=3,96$; $p < 0,05$) ризик утво-

рення АБ в просвіті СА зростає в 1,7 разу (ВР=1,66 (95%, ДІ: 1,05–2,63).

З метою більш детального вивчення ролі СРБ та СК в атерогенезі було проведено порівняльний аналіз товщини КІМ та зазначених показників крові пацієнтів основної групи з хворими групи порівняння із діагнозом «ІХС: Стабільна стенокардія напруження».

У ході аналізу отриманих даних з достовірною розбіжністю було виявлено, що середній показник товщини КІМ 0,89±0,02 мм у пацієнтів групи порівняння достовірно вищий відповідно до основної групи з показником 0,79±0,02 мм ($p < 0,05$). Також відзначена більша кількість пацієнтів із АБ в просвіті СА у групі порівняння (68,9%) відповідно до основної групи (50%). Спостерігалася тенденція зростання зазначених біохімічних показників крові в групі порівняння, але рівні не досягли достовірної розбіжності, що може бути пов'язано з адекватним лікуванням пацієнтів зі стенокардією та можливою присутністю безбольової форми ІХС у хворих на ЦД 2-го типу [5]. Характеристика хворих на ЦД 2-го типу, включених у дослідження, представлена у табл. 3.

Отже, аналіз даних нашого дослідження свідчить, що СРБ та СК є предикторами приросту товщини КІМ та виникнення АБ у хворих на ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації.

З огляду на прогностичну роль оцінки показників СРБ та СК для ранньої діагностики та профілактики атеросклерозу у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації, перспективним напрямком є подальше дослідження зазначених показників у поєднанні з іншими ФР кардіоваскулярної патології та співставленні з картиною УЗД СА.

ВИСНОВКИ

Виявлено, що біохімічні показники крові СРБ та СК є предикторами приросту товщини КІМ та виникнення АБ у хворих на ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації ($p < 0,05$). За показників рівнів СРБ >2 мг/л ризик потовщення КІМ >0,9 мм зростає у 2 рази, за рівня СРБ >3 мг/л – в 2,1 разу та при зростанні рівня СК >300 мкмоль/л – в 2,1 разу. Залежно від статі відзначене зростання ризику потовщення КІМ >0,9 мм у жінок в 2,5 разу за умови рівня СРБ >3 мг/л, а у чоловіків – у 2,8 разу за умови підвищення рівня СРБ >2 мг/л та в 3,5 разу – за умови рівня СК >200 мкмоль/л. За показників СРБ >3 мг/л ризик виникнення АБ в просвіті СА підвищувався в 1,8 разу, за зростання рівня СК >300 мкмоль/л – в 1,6 разу, а при ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л – в 1,7 разу.

Таким чином, проведене дослідження демонструє високе поширення латентного безсимптомного перебігу атеросклеротичного ураження судин у хворих на ЦД 2-го типу, що потребує подальшого вивчення ФР у поєднанні з проведенням УЗД СА з метою ефективної ранньої діагностики та профілактики ССЗ у цієї когорти хворих.

Маркеры субклинического атеросклероза и их связь с метаболическими нарушениями у больных сахарным диабетом 2-го типа
Л.В. Химион, В.И. Ткаченко, М.А. Рыбичкая, Л.В. Продусевич

В статье приведены данные анализа маркеров субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, атеросклеротические бляшки) и их связь с метаболическими нарушениями у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, толщина комплекса интима-медиа, C-реактивный белок, мочевая кислота.

Markers of subclinical atherosclerosis and their correlation with metabolic disorders in patients with type 2 diabetes
L. Khimion, V. Tkachenko, M. Rybytska, L. Prodysevych

The data of analysis of markers of subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness, atherosclerotic plaques) and their correlation to metabolic disorders in patients with type 2 diabetes patients is given in the article.

Key words: type 2 diabetes, atherosclerosis, intima-media thickness, C-reactive protein, uric acid.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 483-04-35

Ткаченко Виктория Ивановна – кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 757-45-96

Рыбичкая Мария Александровна – кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (063) 581-52-30

Продусевич Лидия Владимировна – Централизованная клиничко-диагностическая лаборатория КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 483-19-22

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Новини УНІАН 14.11.2013. В Україні зростає кількість хворих на цукровий діабет [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://health.unian.ua/country/851984-v-ukrajini-zrostaе-kilkist-hvorih-na-tsukrovij-diabet.html>
2. Харченко Т.А. Проблемні питання сучасної ендокринології / Т.А. Харченко // Український медичний часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 70–72.
3. Ранняя диагностика сахарного діабету та його ускладнень. Методичні рекомендації / [Зубкова С.Т., Тронько М.Д., Єфімов А.С., Маньковський Б.М.] – К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 2001 – С. 35.
4. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения) / [Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А.]. – М., 2006. – С. 34–36.
5. Arshag D, Mooradian, MD, Sue McLaughlin, RD, CDE, Cecilia Casey Boyer, RN, MSN, CDE, and Jewel Winter, BSN, GNP // Diabetes Spectrum. – 1999. – № 2 (Vol. 12). – P. 70–77.
6. Зубкова С.Т. Серце при ендокринних захворюваннях / С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. – К.: Бібліотека практикуючого лікаря, 2006. – С. 12–98.
7. Ломаковский О.М. Характеристики морфологического типа стенозов та кількості уражених атеросклерозом коронарних судин залежно від імунного статусу у хворих на стабільну стенокардію / О.М. Ломаковский // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 67–72.
8. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am J Cardiol. – 2002. – № 90. – P. 40–48.
9. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2011. – № 151 (2). – P. 143–147.
10. Cerezo C. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update / C. Cerezo, L.M. Ruilope // E-Journal of the ESC. – 2012. – Vol. 10. – № 21.
11. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. VHM&PP study group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study // Int J Cardiol. – 2008. – № 125. – P. 232–239.
12. Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhofer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery // Cerebrovasc Dis. – 2002. – № 13. – P. 57–63.
13. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovic A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers // Stroke. – 2003. – № 34. – P. 58–63.
14. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population // J Cardiovasc Risk. – 2002. – № 9. – P. 97–103.
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 499–511.
16. Sander D, Schulze-Horn C, Bickel H, Gnahn H. Combined Effects of Hemoglobin A1c and C-Reactive Protein on the Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. The INVADE Study // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 351–357.
17. Greenland P., Alpert G.S., Beller G.A. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACC/AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – P. 2182–2199.
18. De Groot E., Jukema W., Montauban van Swijndregt A.D., Zwinderman A.H., Akerstaff R.G., van der Steen A.F., Bom N., Lie K.I., Brusckhe A.V. B-Mode ultrasound assessment of Pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery wall and its correlations with coronary angiographic findings: a report of the regression growth evaluation statin study (REGRESS) // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1561–1567.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Статья поступила в редакцию 22.02.2015