

УДК 616.379-008.64-06: 616.127-005.4

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ РИСКА ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЫХОД НА КЛЮЧЕВЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

¹Чернышева С.Ю., ²Кузин А.И., ²Камерер О.В.

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России,
Челябинск, e-mail: Svetlchern@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Челябинск

В развитии кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 т) существенный вклад вносит каскад метаболических и сосудистых нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР), компенсаторная гиперинсулинемия, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия (ДЭ), артериальная гипертензия (АГ) и воспаление. В связи с чем целью исследования являлась оценка вклада ключевых показателей, формирующих метаболические и сосудистые нарушения, на риск ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т. Обследовано 90 пациентов с СД 2 т. Выявлено занижение риска сердечно-сосудистых осложнений у 77,78% пациентов, в среднем на 57,15% при использовании шкалы PROCAM. Проанализированы 2 методологических подхода к формированию риска ишемических событий. Первая модель (на основе регрессионного анализа) имеет плоскостной характер и четко ориентирована на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и отражает лишь их количественные соотношения (ведущая роль толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (ТКИМ/ОСА), значимое влияние индекса атерогенности (ИА), диаметр ОСА (D,ОСА) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c)). Вторая, пространственная модель, основанная на идее последовательного, этапного формирования конечного результата, характеризует как регулируемые процессы, так и их регуляторные механизмы. Системный, многоуровневый подход позволил сформулировать концепцию развития риска ишемических событий, выделив инициирующий (триггерный) уровень (стаж артериальной гипертензии (АГ), стаж СД, HbA1c, систолическое артериальное давление (САД), оксид азота (NO), каталаза эритроцитов) являющийся пусковым моментом развития, далее стабилизирующий (ТКИМ/ОСА, мочевая кислота, экскреция альбумина с мочой (ЭАМ)) и конечный в виде структурно-метаболического ремоделирования (D,ОСА, триглицериды (ТГ), общие полиеновые (E 220 гпт.ф.)). Принципиально то, что получены 3 независимые вертикальные ветви формирования ишемических событий, одна из которых характеризует преимущественно сосудистые изменения (стаж АГ – ТКИМ/ОСА – D,ОСА), вторая ветвь отражает связь с комплексом метаболических нарушений (стаж СД – мочевая кислота – ТГ), третья ветвь характеризует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) (каталаза эритроцитов – диеновые конъюгаты гидроперекисей (E 232/220изп.ф.) – E 220гпт.ф.). Каждая из ветвей имеет равнозначное влияние на формирование прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиометаболические факторы риска, многофакторная модель риска ишемических событий по PROCAM

CARDIOMETABOLIC FORMING PATTERN OF ISCHEMIC EVENT RISK IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II: APPEARANCE AT KEY METABOLIC FACTORS

¹Chernysheva S.Y., ²Kuzin A.I., ²Kamerer O.V.

¹Federal Centre of Cardiovascular Surgery FCCS, Russian Federation Health Ministry,
Chelyabinsk., e-mail: Svetlchern@mail.ru;

²State Budget Educational Institution, Higher Professional Education (SBEI, HPE) South Ural State
Medical University Russian Federation Health Ministry, Chelyabinsk

Metabolic and vascular imbalance stage which is the basis of insulinresistance, compensatory hyperinsulinemia, oxidizing stress, endothelial dysfunction, arterial hypertension and inflammation makes important contribution to the development of cardiovascular events at Type II diabetes mellitus patients. In this connection the objective of the study is valuation of key indices, forming metabolic and vascular imbalance on ischemic risk developments according to PROCAM scale at patients' Type II diabetes mellitus. 90 patients with Type II diabetes mellitus were examined. There revealed the decrease of cardio-vascular risk at 77,78% patients, on average in 57,15% patients with the help of PROCAM scale. Two methodological approaches were analyzed in forming cardiovascular events risk. The first model (on the basis of regression analysis) gives linear pattern and is clearly directed to traditional factors of cardio-vascular risk and reflects only their quantitative correlation (Intima-media thickness (IMT) of carotid arteries leading role, significant effect of atherogenic index, D, common carotid arteries and HbA1c). The second, spatial model is founded on the series, staging final results generating defines both control processes and their control mechanisms. Systemic multilevel approach permits to formulate the concepts of ischemic risk events development. There distinguished initiating (triggering) level (history of arterial hypertension, history of Type II diabetes mellitus, HbA1c, systolic pressure, nitric oxide (NO), red blood cells catalase), being starting moment of evolution and stabilizing level (IMT of carotid arteries, uric acid, albuminuria) and final level as structurally- metabolic remodelling (D, common carotid arteries – triglycerides – common polyene (E 220 gpt.f.)). In principle, the fact is that 3 independent vertical branches of forming ischemic events were received. One of the branches defines predominantly vascular changes (history of arterial hypertension – IMT of carotid arteries – D, common carotid arteries), the second branch defines complex metabolic disorders connection (history of Type II diabetes mellitus – uric acid – triglycerides), the third branch reflects lipid peroxidation and antioxidant activity processes (red blood cells catalase – diene conjugates (E 232/220izp.f.) – E 220 gpt.f.). Each branch has the same effect on prognosis forming.

Keywords: type II diabetes mellitus, ischemic event risk dynamics according PROCAM, metabolic disorders, methodology evaluation. cardiometabolic pattern

В развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 т существенный вклад вносит каскад метаболических и сосудистых нарушений, в основе которых лежат ИР, компенсаторная гиперинсулинемия, оксидативный стресс, ДЭ, АГ и воспаление, которые также рассматриваются в качестве независимых факторов сердечно-сосудистого риска [1, 7, 8]. Одними из основных сердечно-сосудистых исходов являются ишемические события. С целью изучения влияния множественных факторов риска на оценку сердечно-сосудистого прогноза используются таблицы, шкалы, индексы, основанные на анализе традиционных модифицированных факторов риска, таких как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), курение, так и дополнительных: абдоминальное ожирение, алкоголь, стресс/депрессия, гиподинамия, нарушение углеводного обмена, низкий социальный и образовательный статус, а также немодифицируемых: пол, возраст, наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии параметров [2, 6, 10]. Традиционной моделью, используемой в России и в европейских странах с целью оценки риска ишемических событий для пациентов с СД 2 т, является шкала PROCAM. Однако шкала PROCAM имеет ряд ограничений в объективизации оценки, влияющих на ишемический прогноз [4, 5, 9]. К таким ограничениям относятся биполярная оценка нарушений углеводного обмена (наличие либо отсутствие СД), без таких значимых прогностических показателей, как уровни гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ), HbA1c, индекс инсулинорезистентности (НОМА), а также их динамика в процессе терапии. Отсутствуют такие высокоинформативные параметры, как С-реактивный белок (СРБ), масса тела (МТ), индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ). В современных подходах к стратификации риска сердечно-сосудистого риска заболеваний выделены высокоинформативные критерии прогноза, такие как ТКИМ/ОСА, ЭАМ, а также общепринятые параметры ДЭ: NO, эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), во многих исследованиях также отмечена весомая роль ПОЛ-АОС [3].

В связи с чем целью исследования являлась оценка вклада ключевых показателей, формирующих метаболические и сосудистые нарушения, на риск ишемических событий у пациентов с СД 2 т.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 пациентов с СД 2 т, в том числе 22 (24%) – мужчин и 68 (76%) – женщин, за период с 2006 по 2008 гг., диагноз сахарный диабет 2 типа

был верифицирован согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999 г.). Из 90 пациентов 22 (24%) пациента было включено в исследование с впервые выявленным СД 2 т. Диагноз артериальной гипертензии был верифицирован у 88 пациентов согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г. Продолжительность АГ у пациентов от 3 мес. до 46 лет. В изучаемой группе 13 (14,4%) пациентов курили. Средний возраст пациентов составлял $54,97 \pm 0,65$ лет, стаж СД 2 т $1,53 \pm 0,21$ лет.

Изучались параметры состояния липидного обмена: общий холестерин (ОХС), ТГ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ИА; углеводного обмена: ГН, HbA1c, иммунореактивный инсулин (ИРИ); инсулинорезистентности: индекс НОМА-IR; ПОЛ в абсолютных значениях и единицах индекса окисления: общие полиеновые (ОП, E220) гептановая / изопропанольная фазы (гпт/изп.фф.), диеновые конъюгаты гидроперекисей (ДК, E232 гпт/изп.фф.), кетодиенов с сопряженными триеновыми (КДсСТ, E278 гпт/изп.фф.), оснований Шиффа (ОШ, E400 гпт/изп.фф.), малонового альдегида (МДА); АОС: каталаза эритроцитов и сыворотки, мочевая кислота (МК); нитроксидэргического статуса: NO, нитраты (NO₃), нитриты (NO₂); комплексной оценки функции эндотелия: эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая дилатация (ЭЗВД-30», -60», -90», ЭНВД), ТКИМ/ОСА, ЭАМ; гемодинамические: САД, диастолическое артериальное давление (ДАД); маркера воспаления: СРБ, и антропометрические параметры: ИМТ, МТ, ОТ, отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) у наблюдаемых пациентов. Риск ишемических событий оценивался в соответствии со шкалой PROCAM. Критериями включения в исследование были: СД 2 типа у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, с индексом массы тела 25,0–39,9 кг/м², без инсулинотерапии; согласие пациента и подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были: СД 1 типа и СД 2 типа, инсулинопотребный у пациентов, наличие у пациентов с СД 2 т документированных острых и хронических церебральных и сердечно-сосудистых нарушений; состояние кетоацидоза на момент исследования и в предыдущие 6 месяцев. Обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica, статистического пакета SPSS, с проведением факторного, регрессионного, корреляционного анализа и методов вариационной статистики. Представлены связи с уровнем достоверности $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в виде: $M \pm \delta$, ДИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное значение риска ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т составило $14,25 \pm 15,74$ балла, ДИ 10,95–17,54, находилось в диапазоне умеренного риска (до 20 баллов). В том числе у 70 (77,8%) пациентов риск ишемических событий по PROCAM менее 20 баллов и у 20 (22,2%) более 20 баллов (22,2%), что, возможно, объясняется наличием целевых уровней САД у 53,3%, ЛПВП у 38,9%, ТГ

у 54,4% пациентов и подавляющим количеством некурящих пациентов (86%) в группе. При этом в группе с умеренным риском выявлено бессимптомное поражение органов-мишеней: увеличение ТКИМ/ЛОСА у 74,29%, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) у 34,29% и повышение ЭАМ у 48,57% пациентов, из них отмечено увеличение ТКИМ/ЛОСА и ЭАМ у 21,43%, увеличение ТКИМ/ЛОСА и наличие АСБ у 35,71%, увеличение ЭАМ и наличие АСБ у 18,57% пациентов, наличие всех 3 отягощающих факторов у 12,85% пациентов.

При проведении факторного анализа были выявлены 16 независимых переменных, из которых характеризуют функцию эндотелия: ЭЗВД-30», ЭЗВД-60», ЭНВД, САД; ПОЛ: E278гпт.ф., E232/220изп., E278/220изп.фф., МДА; АОС: МК; липидный статус: ЛНПН, ИА; нитроксидэргический баланс: NO, NO₃; структурную характеристику сосудистой стенки: ТКИМ/ЛОСА; антропометрические данные: МТ, ИМТ.

При проведении регрессионного анализа получена зависимость риска по шкале PROCAM от следующих независимых переменных:

$$\text{PROCAM} = -64,55 + 15,76\text{ТКИМ/ЛОСА} + 4,33\text{ИА} + 2,73\text{D,ЛОСА} + 1,37\text{НвА1с} + 0,24\text{ДАД} - 0,03\text{ЭАМ}.$$

Все коэффициенты и константа значимы (таблица).

Таблица регрессионного анализа

№ п/п	Модель	Нестандартные коэффициенты		р	Доверительный интервал для В	
		В	Стандартная ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница
1	Константа	-64,55	10,64	0,0001	-85,71	-43,39
2	ТКИМ/ЛОСА, мм	15,76	4,58	0,001	6,64	27,87
3	ИА	4,33	0,50	0,0001	3,34	5,32
4	D, ЛОСА, мм	2,73	1,03	0,01	0,68	4,78
5	НвА1с, %	1,37	0,46	0,004	0,46	2,28
6	ДАД, мм рт.ст.	0,24	0,10	0,02	0,04	0,44
7	ЭАМ, мг/сут	-0,03	0,01	0,04	-0,06	-0,001

Согласно выявленной закономерности, ведущую роль в формировании риска ишемических событий имеет характеристика структурного ремоделирования сосудистой стенки (ТКИМ/ЛОСА), значимое влияние оказывают показатель атерогенности липидного спектра (ИА), морфологический параметр сосуда (D,ЛОСА), интегральный показатель углеводного обмена (НвА1с), минимальные значения имеют циркуляторный показатель функции эндотелия (ДАД) и маркер структурного поражения эндотелия (ЭАМ).

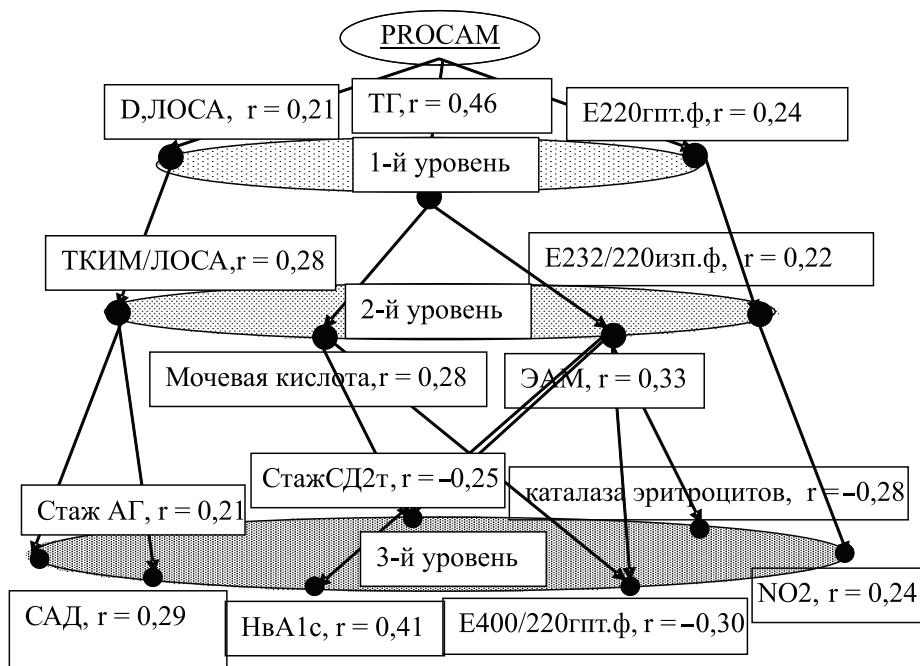
Установленный вклад показателей в развитии риска ишемических событий по шкале PROCAM, полученных при регрессионном анализе, не дает представления об их взаимосвязях и последовательности формирования. В связи с этим нами проведен пошаговый корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена, где в качестве системообразующего фактора выступает риск по PROCAM, а в качестве независимых переменных – анализируемые параметры функции эндотелия, углеводного и липидного обменов, ИР с попыткой максимально охва-

тить горизонтальные и вертикальные связи. При каждом последовательном шаге отбирались независимые параметры с наибольшим значением коэффициента корреляции и уровнем достоверности $p < 0,05$. Модель формирования риска ишемических событий представлена на рисунке. Полученная модель представлена 3 горизонтальными уровнями.

Базовый, 3-й уровень представлен 7 параметрами, которые можно распределить на 4 группы. Первая группа характеризует выраженность углеводных нарушений: НвА1с и стаж СД 2 т. Вторая группа акцентирует внимание на напряженность состояния ПОЛ-АОС: скорость окисления конечных продуктов перекиса липидов (E400/220гпт.ф) и второй этап утилизации перекисей – каталаза эритроцитов. Третья группа отражает формирование циркуляторных и структурных нарушений сосудистой стенки: стаж АГ и САД. Четвертая группа характеризует состояние нитроксидэргического статуса: NO₂. Второй горизонтальный уровень представлен 4 показателями и продолжает преемственно

3-й уровень с акцентом на скорость окисления начальных продуктов пероксидации липидов (E232/220изп.ф), на состояние общей антиоксидантной активности (МК), на углубление эндотелиального поражения в виде структурного ремоделирования сосуда (ТКИМ/ЛОСА) и структурного поражения эндотелия (ЭАМ). Второй уровень завершает каскад метаболических процессов в итоговом горизонтальном уровне, с выходом на интегральные параметры сосудистого ремоделирования (D,ЛОСА), субстрата ПОЛ (E220гпт.ф), липидного обмена – ТГ. Интерес представляют и вертикальные связи, которые представлены 3-я ветвями.

Первая вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM с комплексом структурно-функциональных характеристик сосуда (D,ЛОСА – ТКИМ/ЛОСА – Стаж АГ – САД). Вторая вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM с комплексом, отражающим липидные нарушения и ассоциирующимся с активностью ПОЛ-АОС, состоянием углеводного обмена, ДЭ (ТГ – ЭАМ – МК – НbA1c – E400/220гпт.ф – Каталаза эритроцитов). Третья вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM непосредственно с комплексом показателей, характеризующих состояние ПОЛ и нитроокислительного статуса (E220гпт.ф. – E232/220изп.ф. – NO₂).



Модель формирования риска ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Примечание. Представлены анализируемые показатели, формирующие риск ишемических событий и значения коэффициента корреляции Спирмена (r)

Полученные результаты характеризуют 2 методологических подхода к созданию модели формирования риска ишемических событий. Первая модель имеет плоскостной характер и четко ориентирована на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, с устойчивыми характеристиками кардиометаболического статуса. Вторая, пространственная модель акцентирует внимание не столько на факторы кардиоваскулярного риска, сколько на их модуляторы, в качестве которых выступает ПОЛ. При оценке многоуровневого формирования ишемического риска представленным уровням можно придать определенный статус: 3-й уровень можно обозначить как ини-

цирующий (триггерный), являющийся пусковым моментом развития, 2-й как стабилизирующий и 1-й как состояние структурно-метаболического ремоделирования.

Выводы

1. В исследуемой группе пациентов при использовании традиционной модели формирования риска ишемических событий на базе PROCAM выявлено занижение риска сердечно-сосудистых осложнений у 77,78% пациентов, в среднем на 57,15%.
2. Регрессионная модель отражает иерархию формирования ишемического риска по интегральным характеристикам структурного и морфологического

сосудистого ремоделирования, а также липидных и углеводных нарушений. В данной регрессионной модели сосудистое ремоделирование занимает ведущее место.

3. Пространственная корреляционная модель ишемического риска отличается более фундаментальным подходом, в котором имеются как регулируемые процессы, так и их регуляторные механизмы, причем последние присутствуют на всех этапах формирования модели PROCAM. Принципиально то, что получены 3 независимые вертикальные ветви формирования ишемических событий, одна из которых характеризует преимущественно сосудистые изменения, вторая ветвь отражает связь с комплексом метаболических нарушений, третья ветвь характеризует процессы ПОЛ и АОС. Каждая из ветвей имеет равнозначное влияние на формирование ишемического риска.

4. Сходство в полученных моделях заключается в выявлении значимости одних и тех же показателей, в формировании ишемического риска, а различие – в наличии особой регуляторной ветви, характеризующей состояние ПОЛ-АОС, которая тождественна по силе как структурным, так и метаболическим ветвям формирования PROCAM.

5. В корреляционной модели ярко продемонстрирована этапность становления риска ишемических событий, в виде формирования АГ и СД 2 т и связанных с ними нарушений метаболизма. Далее следует стабилизация с формированием как начальной морфологической перестройки сосудистой системы, так и углубления метаболических нарушений в виде дисфункции эндотелия и оксидативного стресса. Конечный этап определяется непосредственными предшественниками ишемических событий в виде структурного метаболического ремоделирования с выходом на ключевой морфологический параметр сосудистой стенки и свободнорадикальное окисление ТГ.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (Руководство для врачей) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – М.: Медицина, 2005. – 512 с.
2. Мамедов М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике, под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина. – М., 2007. – 40 с.
3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике: Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.). (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012) / Российский кардиологический журнал. – 2012 – Т. 4, № 96, приложение 2 – 84 с.
4. Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal 1998. – Vol. 19. (Suppl.A.) – A2–A11.
5. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM)

study/G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 310–315.

6. Global Programms on Evidence for Health Pollicy. WHO, World Health Report. 2002.

7. Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1879–1884.

8. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Leor J., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S. Status of glucose metabolism in patients with heart failur secondary to coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 529–532.

9. Voss, R. Prediction of risk coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Scule, G. Assmann // Int J Epidemiol. – 2002. – Vol. 31. – P. 1253–1262.

10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

References

1. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Mellitus diabetes type II and its complications therapy. (Physician's guide), Moskow: Medicine, 2005. 512 p.
2. Mamedov M.N., Chepurina N.A. Summary cardiovascular risk: from theory to practice, under the editorship of academician RAMN R.G. Oganova, Moskow, 2007. 40 p.
3. Cardiovascular disease prevention in clinical practice: European Guidelines cardiologist society (version 2012). Moskow. 2012. 84 p. (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012).
4. Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal 1998. Vol. 19. (Suppl. A.) A2–A11.
5. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. 2002. Vol. 105. pp. 310–315.
6. Global Programms on Evidence for Health Pollicy. WHO, World Health Report. 2002.
7. Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. pp. 1879–1884.
8. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Leor J., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S. Status of glucose metabolism in patients with heart failur secondary to coronary artery disease // Am.J.Cardiol. 2002. Vol. 90. pp. 529–532.
9. Voss R. Prediction of risk coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Scule, G. Assmann // Int J Epidemiol. 2002. Vol. 31. pp. 1253–1262.
10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004. Vol. 364. pp. 937–952.

Рецензенты:

Вардугина Н.Г., д.м.н., профессор кафедр клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск;
Шапошник И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.