



УДК 616.61-089.843-06:616.12-008.1

Григоренко Е.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Grigorenko E.A.

Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

Распространенность факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде

Prevalence of cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients in postponed postoperative period

Резюме

Проведено исследование сердечно-сосудистой системы, гемостаза, липидного спектра крови, оценка традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после проведенной почечно-заместительной операции. Изложены данные о распространенности факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, факторы риска, трансплантация почки.

Resume

Kidney transplant recipients were thoroughly examined for 12 months later after kidney transplant surgeries, in particular: their cardiovascular system, hemostasis, lipidic spectrum of the blood were studied. Traditional factors of the patients' cardiovascular risks were assessed too. The data on the prevalence of cardiovascular risks factors in kidney transplant recipients in postponed postoperative period are presented.

Key words: cardiovascular risk, risk factors, kidney transplantation.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения занимают первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения [8–10]. По данным ВОЗ, среди европейских стран по сердечно-сосудистой смертности лидирует Российская Федерация, значительно опережая ближайших соседей (относительный показатель смертности от ССЗ в два раза выше по сравнению с Польшей) и развитые страны (в пять раз выше по сравнению с Англией, Италией) [20]. Одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности от ССЗ является несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР) [2, 4, 16–20, 22]. На сегодняшний день известно более 250 ФР ССЗ. В разные годы в СССР и Российской Федерации были проведены эпидемиологические исследования по изучению распространенности традиционных ФР ССЗ, в результате которых было установлено, что артериальная гипертензия, курение, алкоголь и стресс являются доминирующими ФР среди взрослых [1, 3, 4, 6, 7, 11, 13]. С другой стороны, за последние 30–40 лет заметно вырос интерес к вкладу метаболических факторов риска (абдоминальное ожирение, гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень липопротеинов высокой плотности) в развитие ССЗ. Успех первичной и вторичной профилактики ССЗ во многом зависит от успешного управления модифицируемыми ФР, что требует, в первую очередь, проведения масштабных популяционных исследований по изучению других ФР, как, например, хронический стресс, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, абдоминальное ожирение, тахикардия, гипергликемия [12, 14, 15, 21, 23].

На сегодняшний день на постсоветском пространстве популяционные исследования по частоте встречаемости других факторов риска, таких как гипертриглицеридемия, гиперурикемия, абдоминальное ожирение, гипергликемия (натощак и постпрандиальная), тахикардия, хронический стресс проводились ретроспективно, а оценка их сочетания с классическими факторами риска и вклад последних в суммарный сердечно-сосудистый риск практически не проводилась.

Оценка распространенности факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов органов имеет неоспоримую новизну и практическую значимость. Актуализируют проблему стратификации риска у изучаемой категории пациентов данные, согласно которым кардиоваскулярный риск после трансплантации почки в 3–5 раз превышает общепопуляционный, тогда как до трансплантации он повышен в 10–20 раз. При этом отмечено, что 50–60% посттрансплантационной смертности обусловлено кардиоваскулярными событиями. Кроме того, ряд исследований показал, что «традиционные» Фремингемские факторы риска недооценивают суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов, нуждающихся в трансплантации [15].

У пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) дислипидемия выявляется в 64% случаев, что существенно выше, чем в популяции [K. Harris et al., 2002]. Эпидемиологические данные позволяют предположить, что дислипидемия может быть фактором риска прогрессирования болезни почек [P. Muntner et al., 2000].

Дислипидемия при болезни почек характеризуется преимущественным снижением холестерина липопротеинов высокой плотности и ги-

пертриглицеридемией [M.J. Sarnak et al., 2002]. Особенно выражены нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом (СД) или нефротическим синдромом. При этом у пациентов с ХЗП на сегодняшний день остается открытым вопрос о целевых показателях липидограммы. При нарушении функции почек выявлена U-образная зависимость между уровнем холестерина в крови и смертностью [K. Iseki et al., 2002]. В частности, снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), что объясняют эффектами системного воспалительного процесса и нарушением питания [V. Liu et al., 2004]. При этом наиболее высокая выживаемость отмечена при уровне холестерина плазмы 5,2–5,7 ммоль/л, а наиболее низкая – при уровне холестерина <3,6 ммоль/л.

Среди населения США повышенное артериальное давление (АД) в сочетании с увеличением уровня креатинина плазмы зарегистрировано в 2,1% случаев, а у пациентов на гемодиализе артериальная гипертензия выявлялась в 86% [R. Agarwal et al., 2003; J. Coresh et al., 2000].

Диабетическая нефропатия является ведущей причиной почти половины случаев терминальной почечной недостаточности, при которой проводится диализ или трансплантация почки [USRDS, 2005]. ТПН развивается у 20–30% пациентов с СД 1-го типа и у 10–20% с СД 2-го типа в среднем через 5–7 лет после появления признаков протеинурии. Около 30% пациентов с СД 2-го типа и 20% пациентов с СД 1-го типа погибают от уремии [ADA]. Сахарный диабет тесно ассоциируется с другими факторами риска – артериальной гипертензией, дислипидемией и гипертрофией миокарда левого желудочка. С другой стороны, при ТПН повышен риск инсулинорезистентности и возрастания толерантности к углеводам. Существуют убедительные доказательства, что агрессивный контроль гликемии может значительно снизить риск развития диабетической нефропатии. Показано, что терапия инсулином является независимым и значимым предиктором прогрессирования болезни почек [H. Ueda et al., 2003]. При этом адекватный контроль уровня гликемии до и после трансплантации почек может снизить заболеваемость и смертность реципиентов от сердечно-сосудистых заболеваний [M.-S.Wu et al., 2007]. Вместе с тем при выраженном поражении почек снижается активность инсулиназы, что приводит к повышению риска гипогликемических состояний. Поэтому некоторые нефрологи допускают уровень гликемии, неприемлемый при отсутствии ХБП.

Курение не только является значимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, но и способствует повреждению почек и снижению их функции. Выявлена дозозависимая связь курения и повреждения почек [E. Briganti et al., 2002]. В частности, у мужчин курение повышало риск почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин) в 3,6 раза, а у женщин изменения были недостоверными. Кроме того, курение значительно повышало риск протеинурии. В другом исследовании при сахарном диабете курение сигарет также, наряду с повышением экскреции альбумина в моче, ассоциировалось с прогрессированием нефропатии [T. Chuahirun et al., 2009].

Высокий индекс массы тела является независимым и потенциально модифицируемым фактором риска ТПН [C. Hsu et al., 2006]. При избы-

точной массе тела риск ТПН повышается в 1,9 раза, ожирении I стадии – в 2,6 раза, II стадии – в 6,1 раза, III стадии – 7,1 раза. Вместе с тем повышение массы тела ассоциируется с возрастанием выживаемости пациентов на гемодиализе [K. Kalanter-Zadeh et al., 2005].

Наряду с курением и ожирением, снижение физической активности также повышает риск развития ХБП почти в 2 раза [S. Hallan et al., 2006].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 31 пациент Республиканского центра трансплантации органов и тканей, перенесший трансплантацию почки более 12 месяцев назад (отдаленный послеоперационный период). Группа сравнения была сформирована из 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и половому составу с реципиентами донорской почки, имеющих артериальную гипертензию I–II степени.

В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде артериальная гипертензия была выявлена у 28 (90,3%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 29 (93,5%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2-го типа – у 8 (25,8%), распространенность курения составила 12,9% (4 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было $72,45 \pm 4,06$ мин⁻¹, среднее систолическое АД – $165,12 \pm 7,35$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $98,41 \pm 5,12$ мм рт. ст.

Выполнены эхокардиографические исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, определены показатели липидного спектра крови и коагулограммы.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «Hewlett Packard-2000» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Для оценки процесса ремоделирования левого желудочка рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС). Определялось содержание общего холестерина (ОХ), триглицеролов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой из кубитальной вены после 12-часового голодания. Аполипопротеины А₁ и В определялись иммунологическим методом, при котором специфическая антисыворотка к соответствующему аполипопротеину связывала его антиген с образованием осадка на агарозном и полиакриламидном гелях. В рамках обследования выбранной категории пациентов применялись как скрининговые тесты оценки системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген), тромбоцитарного звена, так и более углубленное



Таблица 1

Показатели геометрической модели левого желудочка в группах исследования

| Показатель (M±m) | Группа реципиентов донорской почки (n=31) | | Группа сравнения (n=20) | |
|-------------------------|---|-------------|-------------------------|-------------|
| | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. |
| ИММЛЖ, г/м ² | 167,24±9,65* | | 118,32±12,54 | |
| ИОТС ЛЖ | 0,45±0,012* | | 0,38±0,014 | |

Примечания:

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;

ИОТС – индекс относительной толщины миокарда в диастолу;

* – достоверность различия показателей при p<0,05.

исследование с определением отдельных маркеров развития гемостазиологических осложнений (Д-димер, фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения индексов массы миокарда левого желудочка и относительной толщины миокарда в диастолу у реципиентов донорской почки были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 1).

При определении типа геометрической модели левого желудочка установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ≥118 г/м² и патологическим ремоделированием ЛЖ в группе реципиентов трансплантатов почки (табл. 2).

Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди реципиентов донорской почки была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В структуре ремоделирования левого желудочка у лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад, преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (p<0,05).

Выявлено достоверное увеличение среднего значения максимальной скорости потока периода позднего наполнения левого желудочка в группе лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад. Также в группе реципиентов трансплантатов почки отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, что является признаком наличия диастолической

Таблица 2

Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования

| Признак (P±m) | Группа реципиентов донорской почки (n=31) | | Группа сравнения (n=20) | |
|-------------------------------------|---|-------------|-------------------------|-------------|
| | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. |
| ИММЛЖ>118 г/м ² | 23 | 74,19±4,96* | 3 | 16,67±4,21 |
| Ремоделирование ЛЖ (без учета типа) | 19 | 61,29±7,34* | 2 | 12,51±3,19 |

Примечание:

* – достоверность различия показателей при p<0,01.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочков в группах исследования

| Показатель (M±m) | Группа реципиентов донорской почки (n=31) | Группа сравнения (n=20) |
|-----------------------|---|-------------------------|
| E _{МК} , м/с | 0,78±0,04 | 0,82±0,01 |
| A _{МК} , м/с | 0,8±0,06* | 0,64±0,09 |
| E/A _{МК} | 0,98±0,02* | 1,23±0,06 |
| E _{ТК} , м/с | 0,61±0,12 | 0,64±0,09 |
| A _{ТК} , м/с | 0,59±0,05 | 0,45±0,03 |
| E/A _{ТК} | 1,17±0,08 | 1,42±0,12 |

Примечания:

E_{МК} – максимальная скорость потока периода раннего наполнения левого желудочка;

A_{МК} – максимальная скорость потока периода позднего наполнения левого желудочка;

E/A_{МК} – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка;

E_{ТК} – максимальная скорость потока периода раннего наполнения правого желудочка;

A_{ТК} – максимальная скорость потока периода позднего наполнения правого желудочка;

E/A_{ТК} – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка;

* – достоверность различия показателей при p<0,05.

дисфункции ЛЖ. Эхокардиографические показатели доплеровского исследования представлены в таблице 3.

При анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В по сравнению с пациентами из группы сравнения. В отдаленном послеоперационном периоде значения сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП у пациентов, включенных в исследование, были выше оптимальных показателей, однако межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень ЛПВП, аполипопротеина-А₁, отношения апо-А₁/апо-В был снижен у реципиентов трансплантатов почки по сравнению с оптимальными показателями и группой сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорской почки

| Показатель (M±m) | Группа реципиентов донорской почки (n=31) | Группа сравнения (n=20) |
|-------------------------------------|---|-------------------------|
| Общий холестерол, ммоль/л | 6,78±1,07 | 6,49±1,42 |
| Триглицеролы, ммоль/л | 4,18±0,47* | 1,72±0,34 |
| ЛПОНП, ммоль/л | 0,93±0,01* | 0,24±0,02 |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,91±1,32 | 4,61±1,23 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,47±0,09* | 1,36±0,24 |
| Индекс атерогенности | 5,34±1,23* | 2,68±0,21 |
| Аполипопротеин-А ₁ , г/л | 0,76±0,03* | 1,47±0,08 |
| Аполипопротеин-В, г/л | 2,47±0,12* | 1,32±0,17 |
| Апо-А ₁ /апо-В | 0,41±0,02* | 1,15±0,34 |

Примечание:

* – достоверность различия показателей при p<0,05.



Таблица 5
Показатели коагулограммы реципиентов донорской почки в отдаленном послеоперационном периоде

| Показатель (M±m) | Группа реципиентов донорской почки (n=19) | Группа сравнения (n=20) |
|----------------------------|---|------------------------------|
| Тромбоциты, л ¹ | 208,53±39,14×10 ⁹ | 210,23±31,24×10 ⁹ |
| Фибриноген, г/л | 5,34±1,08* | 2,04±0,32 |
| Тромбиновое время, сек | 14,17±1,69 | 13,27±3,12 |
| Протромбиновое время, сек | 11,36±2,18 | 12,04±3,08 |
| АЧТВ, сек | 42,19±5,26 | 38,41±3,56 |
| Д-димеры, нг/мл | 704,52±32,71* | 328,14±26,19 |
| Антитромбин III, % | 61,34±8,46* | 76,54±12,38 |
| Протеин С, % | 56,19±4,26* | 69,23±8,14 |
| Фактор Виллебранда, % | 187,12±19,82* | 167,34±35,46 |

Примечание:

* – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Показатели, определяемые для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, представлены в таблице 5.

У реципиентов трансплантатов почек и пациентов из группы сравнения отмечалось повышение концентрации Д-димеров и фактора Виллебранда в сравнении с нормальными значениями, причем абсолютные значения исследуемых показателей были достоверно выше в группе реципиентов донорской почки. В основной группе исследования также выявлено достоверное снижение активности антитромбина III и протеина С. При этом частота выявления нарушений эндотелиальной функции, снижения среднего уровня физиологических антикоагулянтов и повышения уровня Д-димеров после трансплантации почки и у пациентов из группы сравнения достоверно не различалась. Полученные результаты позволяют предположить наличие обратной причинно-следственной связи в развитии гемостазиологических нарушений у реципиентов трансплантатов почек в отдаленном послеоперационном периоде, то есть протромботическое состояние и повреждение эндотелия может быть обусловлено проведением иммуносупрессивной терапии. Лабораторным подтверждением данного факта служат значения уровня Д-димеров и фактора Виллебранда в посттрансплантационном периоде. Несколько неожиданным результатом явилось отсутствие взаимосвязи между выявленными изменениями со стороны системы гемостаза, основным заболеванием, приведшим к функциональной несостоятельности почки, и типом трансплантации. Доля дисперсии (δ^2) остаточного фактора в основной группе исследования составила 57%, что не позволяет считать полученные аналитические данные статистически достоверными и требует дальнейшего анализа, направленного на выявление значимой причинно-следственной связи между гемостазиологическими нарушениями и факторами, приводящими к их развитию в от-

даленном послеоперационном периоде. Выявленное ингибирование протеина С и маркеров повреждения эндотелия (повышение уровня фактора Виллебранда) складывается в единую систему факторов риска развития гемостазиологических нарушений. При этом в снижение содержания протеина С и антитромбина III в группе реципиентов донорской почки может вносить вклад и нарушение синтеза естественных антикоагулянтов, так как объяснить выявленное снижение исследуемых показателей лишь избыточным потреблением антикоагулянтных белков достаточно проблематично в связи с отсутствием признаков активации свертывающей системы крови, приводящей к образованию избыточного количества тромбина.

■ ВЫВОДЫ

Таким образом, можно отметить, что в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки помимо распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии, дислипидемия) в 74,2% случаев отмечается наличие гипертрофии левого желудочка, чаще, по сравнению с лицами, страдающими артериальной гипертензией, выявляется его диастолическая дисфункция; отмечаются протромботические изменения в системе гемостаза, признаки повреждения эндотелия. Неблагоприятная кластеризация факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде помимо раннего выявления требует их адекватной коррекции с целью снижения суммарного сердечно-сосудистого риска, улучшения качества жизни после трансплантации почки и выживаемости реципиентов донорских органов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Александри, А.Л. Связь потребления алкоголя с уровнем артериального давления и ишемической болезнью сердца у мужчин 20–59 лет (эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 30 с.
2. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. – М.: «Изд-во Триада-Х», 2000. – 412 с.
3. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // РКЖ. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
4. Баланова, Ю.А. Оценка и прогноз эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения г. Москвы 35–64 лет (26-летнее наблюдение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 31 с.
5. Беленков, Ю.Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н. Беленков, С.К. Терновой. – М.: Изд. группа «Геотар-Медиа», 2007. – 976 с.



6. Бритов, А.Н. Современные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / А.Н. Бритов // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 18–21.
7. Маколкин, В.И. Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний? / В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6. – С. 5–9.
8. Оганов, Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов // Врач. – 2001. – № 7. – С. 3–6.
9. Оганов, Р.Г. Профилактическая медицина сердечно-сосудистых заболеваний: возможность практического здравоохранения / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 5–9.
10. Оганов, Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3. – С. 11–14.
11. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов / В.В. Константинов [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 15–19.
12. Робине, С. Коррекция липидных нарушений / С. Робине // Медицина. – М., 2001. – С. 4–26, 87–109.
13. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: первичная и вторичная профилактика / И.Е. Чазова [и др.] // Cons. Med. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 61–64.
14. Assman, G. The Munster Heart Study (PROCAM) / G. Assman, P. Cullen, H. Schulte // Eur Heart J. – 2008. – № 19 (Suppl. A): A2–A11.
15. Austin, P.C. The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks / P.C. Austin // J Clin Epidemiol. – 2008. – № 6. – P. 537–545.
16. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 92–937.
17. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
18. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease / M. Davidson [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 25. – P. 484–491.
19. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 28. – P. 414–2375.
20. Global strategy for the prevention and control of non-communicable diseases // WHO (Geneva). – 2008.
21. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Kim [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61(7). – P. 92–885.
22. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors / J. Powles [et al.] // Eur J Public Health. – 2009. – Jun 8.
23. Predictive accuracy of the Framingham Coronary Risk Score in British Men: prospective cohort study / P. Brindle [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 327. – P. 1267–1270.

Поступила в редакцию 21.01.2013 г.

Контакты: alegri@tut.by