

УДК [616.127-005.8:616.379-008.64]–08–039.34

АМБУЛАТОРНЫЙ АСПЕКТ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

М.Н. Гзогян¹, А.Т. Тепляков¹, Л.К. Исаков², Т.В. Кузнецова², М.К. Ватутин², Н.И. Тарасов²

¹НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

E-mail: MargoV@inbox.ru

OUTPATIENT ASPECT OF RECONSTRUCTION EXERCISE TRAINING INFLUENCE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

M.N. Gzogyan¹, A.T. Teplyakov¹, L.K. Isakov², T.V. Kuznetsova², M.K. Vatutin², N.I. Tarasov²

¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²Kemerovo State Medical Academy

Рассмотрен актуальный вопрос реабилитационного влияния дозируемых контролируемых физических тренировок в сочетании с базовой антиишемической терапией, применяемых на амбулаторном этапе восстановления, на эндотелиальную дисфункцию у больных инфарктом миокарда (ИМ), ассоциированным с сахарным диабетом. Длительная (6 мес.) реабилитация больных инфарктом миокарда (ИМ) с сахарным диабетом (СД) показала целесообразность и безопасность использования регулярных физических тренировок у больных ИМ в сочетании с СД, что следует расценивать как довольно перспективное направление, а также важную часть программы эффективного амбулаторно-восстановительного лечения больных ИМ с СД.

Ключевые слова: реабилитация больных ИМ, сахарный диабет, дозируемые контролируемые физические тренировки, амбулаторный этап, эндотелиальная дисфункция.

The article addresses the issue of rehabilitation influence of dosed physical training in combination with basic anti-ischemic therapy used in outpatient recovery, on endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction (MI) associated with diabetes. Long-term (6 months) rehabilitation of patients with myocardial infarction (MI) with diabetes mellitus (DM) has demonstrated the feasibility and safety of regular physical training in patients with MI associated with diabetes, which should be regarded as a fairly promising area, as well as an important part of the effective outpatient rehabilitation treatment of MI patients with diabetes.

Key words: rehabilitation of patients with MI, diabetes mellitus, the dosed controlled physical training, outpatient, endothelial dysfunction.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина смерти при сахарном диабете; с ними связаны почти 80% всех случаев смерти среди больных сахарным диабетом в США [1]. Три четверти этих случаев обусловлены ишемической болезнью сердца, чаще – инфарктом миокарда [2]. Смертность от инфаркта миокарда среди больных с сахарным диабетом значительно выше, чем среди больных, не страдающих сахарным диабетом, как в острой стадии инфаркта, так и при длительном наблюдении [3, 4].

В настоящее время установлено, что более тяжелое течение острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом связано как с более тяжелым и диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла [5, 6], так и с нарушением функции эндотелия коронарного русла [7, 8]. Для диабета характерно нарушение эндотелийзависимого расслабления различных сосудов, в том числе коронарных артерий [9]. Изменение вазодилатационных ответных реакций при сахарном диабете распространяется также на сосуды микроциркуляторного русла. Расширение микрососудов, регулируемое местными механизмами, обеспечивает эффективное распределение кровотока в миокарде [10]. Коронарные артериальные микрососуды расширяются в ответ на ступенчатое снижение коронарной перфузии. Эта ауторегуляторная реакция ослаблена у животных с экспериментальной гипергликемией [11] и у больных с диабетом [12].

Все указанные факторы – тяжелое и диффузное атеросклеротическое поражение, нарушение функции эндотелия коронарных артерий, нарушение ауторегуляторной ответной реакции микрососудов при повышении потребностей миокарда, структурные изменения коронарных микрососудов – могут приводить к ишемии миокарда, не пораженного инфарктом, в результате чего снижается его способность эффективно компенсировать нарушение функции сердца.

Известно, что физические тренировки снижают риск развития атеросклероза и ИБС. Описаны следующие механизмы благоприятного влияния физических нагрузок: снижение работы сердца и его потребности в кислороде вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, снижение артериального давления и уровня глюкозы в крови [13, 14]; повышение электрической стабильности миокарда [15]; увеличение доставки кислорода к миокарду [16]. Кроме того, исследования последних лет показали, что интервальные физические тренировки оказывают коррекционное влияние на дисфункцию эндотелия. Физические тренировки продолжительностью два месяца наиболее эффективны для коррекции дисфункции эндотелия и основных факторов риска развития атеросклероза у молодых мужчин [17, 18].

Таким образом, задачей данного исследования явилось изучение влияния дозируемых контролируемых физических тренировок в сочетании с современной антиишемической лекарственной терапией на эндотелиальную дисфункцию, имеющей место у больных ИМ, ассоциированного с сахарным диабетом.

Материал и методы

Были проанализированы данные 42 пациентов, которые, в свою очередь, были разделены на 2 группы: группа А (n=22) – пациенты с ИМ и СД и группа Б (n=20) – пациенты с ИМ без СД (табл. 1).

Все пациенты получали стандартную антиишемическую терапию в индивидуально подобранных дозировках. Кроме того, пациенты с СД дополнительно получали сахароснижающую терапию (манинил) в индивидуально подобранных дозировках.

Реабилитация пациентов после перенесенного ИМ проходила в условиях стационара, кардиологического санатория в течение 21 дня и на амбулаторном этапе (6 мес.) и помимо антиишемической медикаментозной терапии включала в себя программу ускоренной физической реабилитации, лечебную физкультуру, тест шестиминутной ходьбы, дозированную ходьбу, соблюдение диеты и физические тренировки на велотренажере. Физические тренировки выполнялись на всех этапах реабилитации (стационарный, санаторный, амбулаторный).

У всех больных, вошедших в исследование, физические тренировки выполнялись с помощью велоэргометрии (ВЭМ), которая проводилась на компьютеризированной системе “TORNEO – RUMBA”. Пробу проводили на 8–10-й день от развития ИМ и далее во время проспективного наблюдения после отмены (за 1,5–2,5 сут) коронароактивных препаратов, при необходимости больной мог пользоваться таблетками нитроглицерина. Пробу выполняли в положении больного сидя в седле, со скоростью педалирования 60 об./мин, со ступенчатой, непрерывно возрастающей нагрузкой, начиная с 25 Вт с последующим ежеминутным увеличением нагрузки на 10 Вт до достижения критериев прекращения пробы. Велотренировки проводились под контролем артериально-

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Группа А (n=22)		Группа Б (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, годы	55,1±1,3	–	54,8±1,2	–
ИМ в анамнезе	10	37,03	6	30
Стенокардия (до ИМ):				
II ФК	11	40,7	7	35
III ФК	10	45,5	5	25
IV ФК	1	3,7	0	0
АГ	19	70,3	12	6
ХСН (по NYHA, до ИМ):				
II ФК	17	77,3	9	45
III ФК	5	22,7	2	10
Курение	13	48,1	11	55
СД 2-го типа	22	100	0	0
Предшеств. лечение:				
Ингибиторы АПФ	21	77,8	18	90
Нитраты	20	74,07	15	75
Диуретики	17	62,9	6	30
Дигоксин	5	18,5	3	15
β-адреноблокаторы	18	66,7	3	15
Антагонисты кальция	10	37,03	0	0
Статины	9	40,9	11	55

го давления и ЧСС. Прирост частоты сердечных сокращений составлял 31–76% от пороговой величины. В последние 5 мин ВТ пациент постепенно снижал частоту педалирования до полной остановки. Тренировки, проводимые на велотренажере, начинались на следующий день после исходной пробы с физической нагрузкой и проводились 5–6 раз в неделю в течение 3 недель в утренние часы, не ранее чем через 2 часа после еды. Общее (суммарное) время тренировки на велотренажере составляло от 30 до 45 мин. В дни, когда физические тренировки не проводились (выходные дни), 2 раза в неделю (суббота, воскресенье), пациенты производили самостоятельные тренировки в виде естественной ходьбы по ровной поверхности со скоростью шагов, соответствующей тренирующей мощности при ВЭМ. В результате этого после окончания срока санаторного этапа реабилитации больные переходили на самостоятельные тренировки с намерением осуществлять их и в дальнейшем, после выписки из санатория в домашних условиях только естественной ходьбой. Через 6 мес. повторяли ВЭМ-пробу по тем же критериям, но без ограничения ЧСС до 120 об./мин.

Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) каждому пациенту проводился тест шестиминутной ходьбы – когда пациенту предлагалось в течение 6 мин ходить в максимально быстром и комфортном для него темпе по размеченному с интервалами в 1–2 м коридору и стараться преодолевать максимальную дистанцию. Больной самостоятельно выбирал темп ходьбы, который не вызывал у него одышки, утомляемости, стенокардии и сердцебиения. При необходимости пациент мог останавливаться, присаживаться для отдыха. Время, затраченное на отдых (в том числе при быстрой ходьбе), входило в общие 6 мин теста. По истечении 6 мин проводился повторный контроль ЧСС и АД. При необходимости проводился ЭКГ-контроль. Оценивали расстояние, которое пациент мог преодолеть за 6 мин, и соответственно этому расстоянию определяли функциональный класс (ФК) ХСН: если пациент преодолевал расстояние от 426–550 м, то его относили в группу I ФК ХСН, от 301–425 м – II ФК ХСН, от 150–300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН. В итоге получали информацию о функциональных возможностях и определяли динамику состояния наблюдаемых пациентов. Для изучения эндотелиальной функции использовали эхолакацию высокого разрешения и доплерографию плечевой артерии (по Celermajer D. и соавт.) до и после временной окклюзии артерии манжетой монотра и сублингвального приема 1 мг нитроглицерина (либо спрей нитроглицерина). Локация плечевой артерии с визуализацией ее внутреннего диаметра осуществлялась в средней трети плеча. Регистрация эхограмм в В-режиме ЭхоКГ и спектра потоков крови посредством импульсно-волновой доплерографии осуществляли на аппарате “Acuson 128xP/10c” в течение первых 15 с после декомпрессии манжетки манотра (реактивная гиперемия, отражающая эндотелийзависимую вазодилатацию – ЭЗВД) и через 5–7 мин после сублингвального приема нитроглицерина. Исследование функции эндотелия проводили в утреннее время – с 8 до 10 ч. Рассчитывали исходный внутренний диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней – D_0 и V_{max} ,

после теста реактивной гиперемии – D_1 и V_{max_1} и после теста эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) с нитроглицерином – D_2 и V_{max_2} . Напряжение сдвига на эндотелий (J) вычислялось (в соответствии с Пуазейлевской версией течения жидкости) по формуле:

$$\tau = 4mV/D,$$

где m – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока; D – диаметр артерии. По этой формуле можно вычислить исходное напряжение сдвига на эндотелий (τ_0) и напряжение сдвига на эндотелий при реактивной гиперемии (τ_1):

$$\tau_0 = 4mV_0/D_0,$$

где V_0 и D_0 – исходная скорость кровотока и исходный диаметр плечевой артерии;

$$\tau_1 = 4mV_1/D_1,$$

где V_1 и D_1 – скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в первые 15 с реактивной гиперемии. За нарушение ЭЗВД принимали ее значения менее 10%.

Способность артерии к вазодилатации (K) рассчитывали по формуле:

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta \tau/\tau_0).$$

При нормальном состоянии функции эндотелия плечевой артерии принято считать ее дилатацию в фазу реактивной гиперемии (РГ) более чем на 10% от исходного диаметра артерии; меньшее значение увеличения внутреннего ее диаметра или вазоконстрикция интерпретируются как эндотелиальная дисфункция (D.S. Celermajer et al., 1992).

Статистические расчеты производились с использованием программного пакета медицинской статистики Biostat 2007. Для оценки показателей до и после лечения применялись параметрические (Стьюдента) и непараметрические (Уилкоксона) критерии. Статистический анализ различий между группами больных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой различий между группами с помощью LSD-теста, критериев Крускала–Уоллиса, Ньюмена–Кейлса, Данна. Корреляцию между переменными выявляли путем построения корреляционных матриц с расчетом коэффициентов Спирмена и Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты показали, что в покое (до лечения) средний диаметр плечевой артерии (D_0) у больных исследуемых групп существенно не различался между собой, варьируя в пределах $4,6 \pm 0,1$ – $4,7 \pm 0,1$ мм. Прирост D_1 и D_2 в процессе 6-месячной реабилитации как в 1-й, так и во 2-й группах характеризовался лишь тенденцией к увеличению в пределах 2–6% (табл. 1).

Степень вазодилатации плечевой артерии в фазу РГ отражала исходно повышенную ($p < 0,001$) вазоконстрикторную реакцию в обеих группах – 63 и 52% в 1 и 2-й группах соответственно (рис. 1).

Применение дозируемых контролируемых физических тренировок на фоне современной антиишемической терапии в течение 6-месячного проспективного наблю-

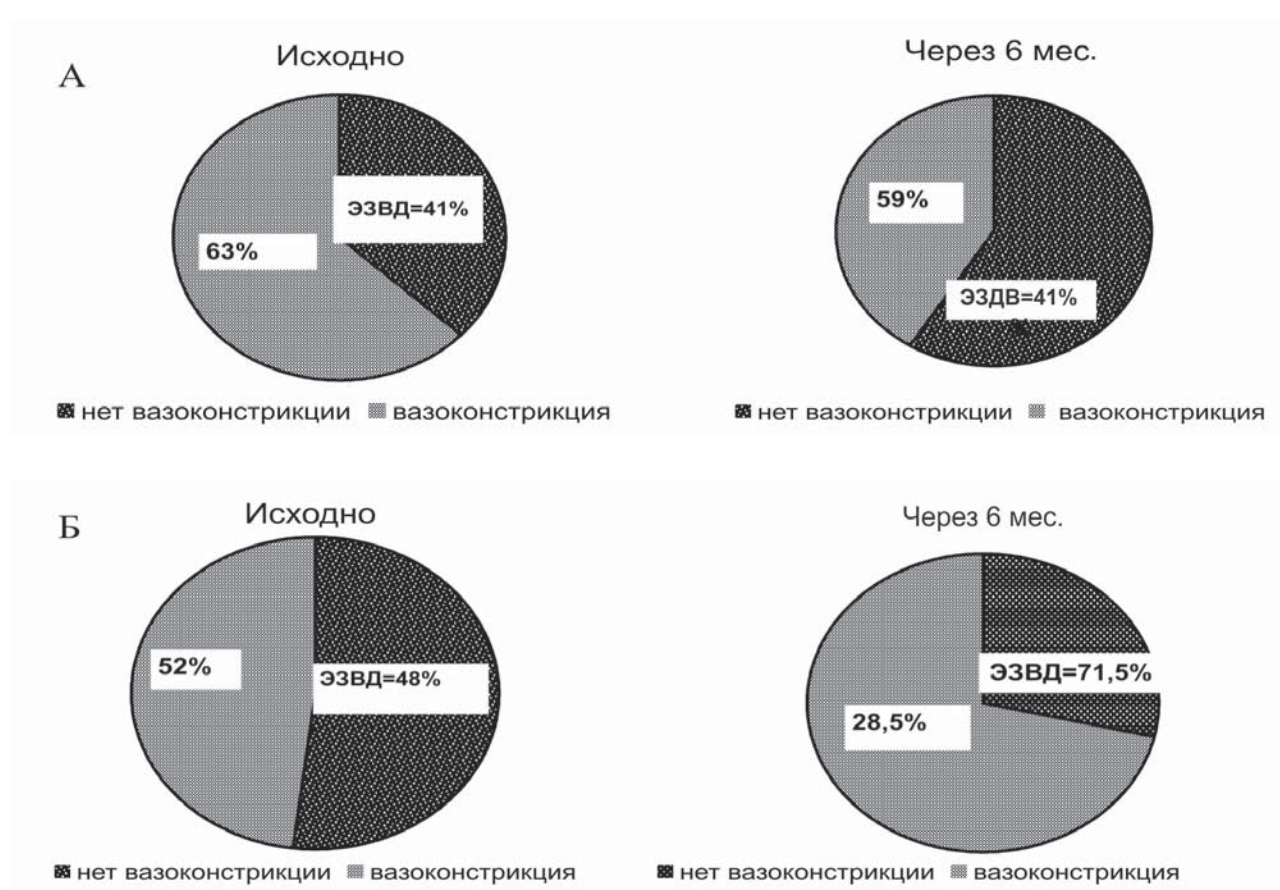


Рис. 1. Динамика встречаемости вазоконстрикторной реакции плечевой артерии через 6 мес. применения физических тренировок на фоне антиишемической медикаментозной терапии ($p < 0,001$): А – 1-я группа; Б – 2-я группа

дения у больных 1-й группы устраняло избыточный характер вазоконстрикторной реакции, но незначительно, в связи с чем, величина ЭЗВД составила 41%; у больных 2-й группы вазоконстрикторная реакция проявилась большим уменьшением, в то время как ЭЗВД ($p < 0,001$) возрастала во 2-й группе до 71,5% соответственно (табл. 1).

Эндотелийнезависимая вазодилатация плечевой артерии после сублингвального приема нитроглицерина у больных 1-й группы возрастала незначительно – всего на 2,9%, в то время как во 2-й группе после 6-месячной реабилитации больных ИМ вазодилатация оказалась высокозначимой и составила 37,2% соответственно (табл. 2).

Обсуждение

В литературе указывается на методические сложности сравнительного анализа результатов исследования состояния эндотелиальной функции в разных группах боль-

Таблица 2

Влияние на эндотелиальную дисфункцию физических тренировок в сочетании с антиишемической медикаментозной терапией в процессе 6-месячной реабилитации больных, перенесших ИМ

Показатель	Группы обследованных					
	1-я группа (n=22), ИМ+СД			2-я группа (n=20), ИМ без СД		
	исходно	6 мес.	Д%	исходно	6 мес.	Д%
D_0 , мм	4,7±0,1	4,7±0,1	0	4,6±0,1	4,5±0,1	-2,1
D_1 , мм	5,0±0,06	5,1±0,06	+2,0	5,0±0,1	5,0±0,1	0
Д% D_1 -ЭЗВД	6,3±0,1	8,5±0,1	+41	8,6±0,1	15,6±0,2*	+71,5
D_2 , мм	5,2±0,06	5,3±0,06	+2,0	5,2±0,1	5,3±0,1	+2,0
Д% D_2 -ЭЗВД	11,0±0,06	11,3±0,1	+2,9	13±0,1	17,8±0,1*	+37,2
V_{max_0} , см/с	120±6,0	120±6,0	0	111±5,0	111±5,0	0
V_{max_1} , см/с	170±8,0	170±8,0	0	150±8,0	160±8,0	+6,7
Д% V_{max_1}	41,7	41,7	0	35,1	44,1	+25,6

Примечание: D_0 – исходный диаметр плечевой артерии; D_1 – диаметр артерии в фазу реактивной гиперемии; Д% D_1 – прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии (РГ); D_2 – диаметр плечевой артерии после сублингвального приема нитроглицерина; Д% D_2 – прирост диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина; V_{max_0} – исходная максимальная скорость кровотока; V_{max_1} – скорость кровотока в ответ на РГ; Д% V_{max_1} – прирост скорости кровотока на РГ.

ных, когда у одних больных значительно возросшей скорости кровотока не соответствует динамика вазореактивности плечевой артерии, и в других случаях – достоверно меньше изменялись диаметры артерий при сравнимых скоростях кровотока. Поэтому для получения более

Таблица 3

Динамика напряжения сдвига на эндотелий под влиянием физических тренировок на фоне антиишемической медикаментозной терапии в процессе 6-месячной реабилитации больных ИМ

Показатель	Группы обследованных					
	1-я группа (n=22), ИМ+СД			2-я группа (n=20), ИМ без СД		
	исходно	6 мес.	Д%	исходно	6 мес.	Д%
τ_0 , дин/см ²	51±5	51±5	0	48±4	49±3	2,3
τ_1 , дин/см ²	113±8	113±8	0	102±7	100±6	-1,9
$\Delta\tau$, дин/см ²	62±5	62±5	0	54±4	51±5	-5,6
ДД, см	0,030±0,001	0,040±0,001	+33,0	0,040±0,001	0,070±0,002	75,0
К	0,053±0,001	0,07±0,001	+27,0	0,076±0,001	0,15±0,005	69,3*

Примечание: τ_0 – исходное напряжение сдвига на эндотелий, $\tau_1=4m V/D$; τ_1 – напряжение сдвига в фазу реактивной гиперемии, $\tau_1=4m VD$; $\Delta\tau$ – изменение напряжения сдвига на реактивную гиперемии; ДД – изменение диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемии; К – показатель вазодилатации, $K=(DD/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$; * – $p<0,01-0,001$.

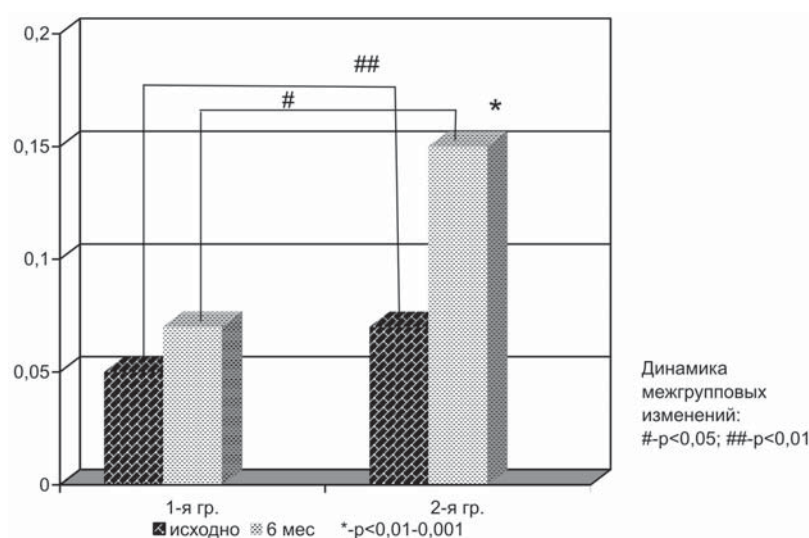


Рис. 2. Динамика чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в исследуемых группах при 6-месячном проспективном наблюдении

надежных научно обоснованных результатов исследования ЭЗВД нами рассчитывалась чувствительность плечевой артерии на изменения механического стимула – напряжения сдвига на эндотелий.

С введением физиологического понятия чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелий появилась возможность количественно оценивать динамику ЭЗВД в основном от двух переменных функций: скорости кровотока и изменений диаметра артерии. Способность плечевой артерии к вазодилатации, оцениваемая величиной К, в обеих группах изменялась одинаково, однако степень выраженности чувствительности артерии к напряжению сдвига в 1-й группе (на фоне 6-месячной реабилитации) оказалась минимальной – 27,0%, в то время как во 2-й группе обеспечивался высокозначимый ($p<0,01-0,001$) прирост вазодилатации на 69,3% (табл. 3).

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные демонстрируют выраженные нарушения ЭЗВД плечевой артерии. Во всех исследуемых группах больных

были установлены исходно выраженные нарушения ЭЗВД, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием. Длительная (6 мес.) непрерывная реабилитация с использованием дозируемых контролируемых физических тренировок и антиишемической терапии убедительно продемонстрировала перспективность применения такой реабилитации у больных, перенесших инфаркт миокарда, в том числе на фоне сахарного диабета, рисунок 2.

Выводы

1. Больным, перенесшим ИМ, ассоциированный с СД, для полной оценки функционального состояния и контроля за эффективностью проводимой терапии, кроме традиционных ультразвуковых и ЭКГ-методов, следует проводить исследование эндотелиальной функции, выраженное нарушение которой у данной категории пациентов регистрируется почти в 100% случаев.

2. Длительные дозируемые контролируемые физические тренировки, проводимые на фоне современной антиишемической медикаментозной терапии у больных, перенесших ИМ на фоне СД, оказывают положительное восстановительное влияние на эндотелиальную дисфункцию.

3. Рекомендуется проведение длительных, дозируемых, клинически контролируемых физических тренировок у больных ИМ, ассоциированных

с СД, начиная со стационарного этапа реабилитации, которые должны являться составной частью комплексного восстановительного лечения данной категории больных и могут быть продолжены в дальнейшем на последующих этапах (санаторный и амбулаторный) реабилитации.

Литература

1. Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 1993. – Vol. 16 (2). – P. 72–80.
2. Morrish N.J., Stevens L.K. et al. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics): causes and death rates // Diabetologia. – 1990. – Vol. 33. – P. 538–541.
3. Smith J.W., Marcus F.I., Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction // Am J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 718–721.
4. Herlitz J., Maimberg K. et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction //

- Acta Med. Scand. – Vol. 1988 (244). – P. 31–38.
5. Barzilay J.I., Kronmal R.A. et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (report from the coronary artery surgery study [CASS] registry) // Am J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P. 334–339.
 6. Waller B.F., Palumbo P.J., Lie J.T. et al. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects // Am J. Med. – 1980. – Vol. 69. – P. 498–506.
 7. Johnstone M.T., Creager S.J. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2510–2516.
 8. Cohen R.A. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus // Circulation. – 1993. – Vol. 87 (5). – P. 67–76.
 9. Nitenberg A., Valensi P. et al. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function // Diabetes. – 1993. – Vol. 42. – P. 1017–1025.
 10. Umans J.G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 771–790.
 11. Sebbag L., Forrat R., Canet E. et al. Effect of experimental non-insulin requiring diabetes on myocardial microcirculation during ischemia in dogs // Eur. J. Clin Invest. – 1994. – Vol. 24. – P. 686–690.
 12. Nasher P.J.Jr., Brown R.E., Oskarsson H. et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 635–640.
 13. Базина И.Б., Богачев Р.С., Ковалев О.И. и др. Эпидемиологические и социальные аспекты артериальной гипертензии у лиц молодого возраста (по результатам обследования организованного трудового коллектива Смоленска) // Терапевтический архив. – 2004. – № 1. – С. 31–35.
 14. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
 15. Калинина А.М., Чазова Л.В., Павлова Л.И. Влияние многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на прогноз жизни // Кардиология. – 1996. – № 4. – С. 22–27.
 16. Шамарин В.М. Эпидемиология и профилактика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди молодежи. – М.: Медицина, 1993. – 240 с.
 17. Демченко Е.А., Вахрамеева Н.В. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией // Вестник аритмологии. – 2006. – № 4. – С. 33–38.
 18. Кривулина Г.Б., Ким В.Н., Карпов Р.С. Проспективная оценка тренировочного эффекта в рамках коррекции дисфункции эндотелия и факторов риска развития атеросклероза у студентов (по материалам обследования мужчин-студентов томских вузов) // Терапевтический архив. – 2007. – № 9. – С. 30–33.

Поступила 15.07.2010