

нентов окружающей среды. Для оценки взаимосвязи степени токсичности, определяемой биотестированием, с данными аналитических исследований был применен метод регрессионного анализа. В результате математической обработки данных экологических исследований поверхностных вод методом пошаговой множественной регрессии результирующая модель с отбракованными незначимыми факторами принимает вид:

$$y=0,111324+0,247097X_{18}-0,012660X_{1}-0,019326X_{19}+0,043699X_5,$$

где  $y$  – токсичность,  $X_{18}$  – нефтепродукты;  $X_1$  – рН;  $X_{19}$  – фенолы,  $X_5$  – БПК.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии какой бы то ни было линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется, т.е. взаимосвязь имеет место. Расчетное значение F-критерия Фишера  $F(5,497)=2,93$  больше табличного значения равного 2,21 для уровня значимости  $\alpha=0,05$ , что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,17. Таким образом, наиболее значимыми факторами, коррелирующими с полным набором данных по токсичности (допустимая, умеренная и высокая степени токсичности), при оценке поверхностных вод являются нефтепродукты, рН, фенолы и биологическое потребление кислорода.

После математической обработки данных экологических исследований проб поверхностных вод с допустимой степенью токсичности, методом пошаговой множественной регрессии и отбраковки незначимых факторов модель имеет вид:

$$y=0,00879X_{11}-3,44642X_{10}+1,68250X_9+0,00006X_3,$$

где  $y$  – токсичность,  $X_{11}$  – рН;  $X_{10}$  – никель;  $X_9$  – хром,  $X_3$  – сухой остаток.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии какой бы то ни было линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется. Расчетное значение F-критерия Фишера  $F(6,406)=6,08$  больше табличного значения равного 2,09 для уровня значимости  $\alpha=0,05$ , что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,29. Следовательно, после исключения из обрабатываемого массива данных с умеренной и высокой степенями токсичности наиболее значимыми факторами стали: рН, никель, хром и сухой остаток.

В результате математической обработки данных экологических исследований проб поверхностных вод с умеренной и высокой степенями токсичности методом пошаговой множественной регрессии, результирующая модель после отбраковки незначимых факторов принимает вид:

$$y=-0,617826X_8-0,043671X_5+0,015631X_{11}+0,075677X_5-0,017779X_{19}-0,013066X_1,$$

где  $y$  – токсичность,  $X_8$  – марганец,  $X_5$  – взвешенные вещества,  $X_{11}$  – железо,  $X_5$  – БПК,  $X_{19}$  – фенолы,  $X_1$  – рН.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется. Расчетное значение F-критерия Фишера  $F(7,82)=2,98$  больше табличного значения равного 2,14 для уровня значимости  $\alpha=0,05$ , что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,45. После исключения из массива данных проб с допустимой степенью токсичности в число самых значимых факторов вошли: марганец, взвешенные вещества, железо, БПК<sub>5</sub>, фенолы и рН. Анализируя весь набор полученных результатов с применением в качестве тест-объекта инфузорий (инфузория туфелька – *Paramecium caudatum*), следует отметить, что рН – значимый фактор для всех трех вариантов обработки данных, а БПК и фенолы для двух вариантов обработки (для полного массива данных и массива, включающего пробы с умеренной и высокой степенями токсичности). Нефтепродукты, никель, хром, марганец, сухой остаток и взвешенные вещества вошли в значимое число факторов в одном из вариантов обработки данных.

Таким образом, выявленная повышенная чувствительность тест-объекта инфузория туфелька к фоновому содержанию нефтепродуктов, фенолов, марганца, железа, никеля, хрома, взвешенных веществ, сухого остатка, биологического потребле-

ния кислорода, и рН свидетельствует о том, что он может эффективно применяться при экологической оценке качества водных объектов испытывающих повышенную техногенную нагрузку в районах интенсивной добычи углеводородного сырья.

#### Литература

1. *Биоиндикация и биомониторинг*: Сб. ст. АН СССР, Ин-т эволюции, морфологии и экологии животных им. А.Н. Северцова, Нац. ком. биологов Сов. Союза / Под ред. Д.А. Криволицкий. М.: Наука, 1991. 288 с.
2. *Булатов А.И., Макаренко П.П., Шеметов В.Ю.* Охрана окружающей среды в нефтегазовой промышленности. М.: Недра, 1997. 482 с.
3. *Системная компьютерная биология* / Под ред. акад. Н.А. Колчанова, СО РАН, 2008.
4. *Постановление* Правительства ХМАО от 29.07.03 № 302-П «Об утверждении требований к определению исходной (фоновой) загрязненности компонентов природной среды, проектированию и ведению системы локального экологического мониторинга в границах лицензионных участков недр на территории ХМАО».
5. *Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К.* Эколого-аналитический мониторинг суперэкоотоксикантов. М.: Химия, 1996. 319 с.
6. *Методика* определения токсичности воды по хемотаксической реакции инфузорий, ПНД Ф Т 14.1:2:3:4.2. СПб., 2003. 14с.

УДК 616.127-005.4:616.12-008.46-036.12]:615.03:004.032.26

#### ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ РИТМА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Р.Г. САФРОНОВ, А.А. РОМАНЧИКОВА, М.А. АЛЫМЕНКО, Г.С. МАЛЬ\*

**Ключевые слова:** нейросетевые технологии, фармакотерапия

Повышенный уровень атерогенных липидов в крови и развитие атеросклероза определяют возникновение всех форм ИБС, смертность от которых в России составляет около 80:100000 населения и является одной из самых больших в мире. Не оставляет сомнений положение, что контроль уровня липидов крови является важнейшим условием в профилактике и лечении ИБС. Исследование влияния на заболеваемость и смертность от ИБС липидснижающей диеты и лекарственных препаратов, проведенные в 80-90-е годы, дали позитивные результаты – снижение уровня холестерина (ХС) в крови сопровождалось снижением частоты новых случаев ИБС и смертности от нее [4,10].

Новым этапом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний стало появление препаратов из группы статинов, снижающих уровень атерогенных липопротеидов. Кроме статинов, современная гипохолестеринемическая фармакология располагает другими группами препаратов: фибраты и о-полиненасыщенные жирные кислоты. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности и в определенных клинических ситуациях с учетом изменений липидного спектра им может быть отдано предпочтение, что требует изучения у пациентов как с ИБС: стабильной стенокардией, так и осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями ритма [1,9].

ИБС является основной этиологической причиной развития сердечной недостаточности. Этот вывод можно сделать по результатам эпидемиологических исследований в популяциях и по оценке контингента больных, включенных в многоцентровые исследования по выживаемости больных ХСН. Ишемическая этиология декомпенсации была отмечена в среднем у 64% [3]. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары. Среди лиц старше 60 лет, особенно мужского пола, не страдающих ИБС с приступами стенокардии и считающих себя здоровыми, при специальном инструментальном исследовании сердечно-сосудистой системы в условиях нагрузочных проб в 11,5% случаев выявляют начальную стадию ХСН [8,11]. Смертность от ХСН остается очень высокой и, независимо от причины и функционального класса, в течение года относительно постоянной, составляя 10%; 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин. Уровень

\* Курский ГМУ, 305041, г. Курск, К. Маркса, 3, КГМУ, 8(4712)560680

выживаемости при ХСН у больных ИБС сравним с аналогичным показателем при ряде онкологических заболеваний (рак молочной железы, предстательной железы и толстой кишки). Средний срок выживаемости при ХСН составляет 1,7 лет у мужчин и 3,2 года у женщин. Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение.

Основной причиной смерти больных ИБС, перенёсших инфаркт миокарда, являются нарушения ритма. Каждый четвертый больной инфарктом миокарда умирает в первые часы заболевания. Если учесть и госпитальный период, то можно считать, что 25–30% больных инфарктом миокарда грозит смерть от фибрилляции желудочков [12,13]. В связи с этим на фармацевтическом рынке появились препараты новой группы с заявленной гипополипидемической и антиаритмической активностью. Создается необходимость анализа эффективности таких препаратов и разработки рекомендаций по включению их в терапию больных в раннем постинфарктном периоде и профилактике фатальных и не фатальных нарушений ритма [5–7]. Использование нейронных сетей открывает новые возможности в прогнозировании и определении предикторов эффективности проводимого лечения.

**Цель исследования** – оптимизация фармакотерапии ИБС у больных с ХСН и нарушениями ритма на основании прогнозирования эффективности фармакотерапии ИБС и определения предикторов с помощью нейросетевых технологий.

**Объект и методы.** В исследование было включено 135 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет ( $52,2 \pm 6,8$ ) с ИБС: нарушениями ритма, первичной изолированной или сочетанной гиперлипидемией (ГЛП). Верификация диагноза ГЛП осуществлялась по наличию скантомотоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения липидного обмена. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли анамнестически, по клинической картине и с помощью холтеровского мониторинга.

Верификация нарушений ритма и функционального класса ХСН велась по классификациям NYHA 1962 и классификация нарушений ритма М.С Кушаковского 1981г.[2] и подтверждалось результатами ЭКГ-мониторирования. Критерии включения пациентов в исследование были следующие: исходное содержание холестерина  $>4,5$  ммоль/л и/или исходное содержание триглицеридов (ТГ) $>1,77$  ммоль/л, без выраженной гипоальфахолестеринемии, с индексом Кетле  $<29$ .

Обследованные включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, функциональный класс стенокардии напряжения и ХСН, тип нарушения ритма, возраст). Программа обследования включала методы: общеклинические:

а) определение систолической артериальной гипертензии. Для верификации использовали критерии ВНОК (2008) [2].

б) исследование антропометрических данных (рост, масса тела). Масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг, рост – с точностью 0,5 см. Избыточную массу тела выявляли с помощью индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах); биохимические: определение ХС и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) («Олвекс-диагностикум», г. Санкт-Петербург); ТГ («Vital-diagnosticum», г. Санкт-Петербург, Россия), апопротеинов В и А1 (иммуноферментный анализ).

Стандартизация результатов – программа – «Биоконт-С» (ТОО «Диамед КНЦ» при кардиологическом научном центре). Функциональные: ЭКГ-мониторирование (Shiller, Германия), Валента, Россия); УЗИ (Toshiba, Япония). Статистические: использование программы Neuro Pro 0.25 для работы с искусственными нейронными сетями (НС); пакет «Статистика 6.0».

Для решения задачи прогнозирования результатов фармакотерапии ГЛП на основе параметров липидного спектра были использованы НС, позволившие оценить степень выраженности гипополипидемического эффекта. Применяли оригинальную разработку – НС, построенные на архитектуре многослойного перцептрона с прямыми связями между нейронами и алгоритма обратного распространения ошибки с введением в сеть коэффициента крутизны дискриминантной функции модели, позволяющего варьировать скорость обучения сети.

Принципы функционирования НС соответствовали традиционным: подготовка и ввод входных параметров, обучение сети, формирование выходных классов, тестирование системы.

Настроечные параметры НС, обеспечивающие оптимальное обучение, следующие: погрешность вычислений  $\leq 0,001$ ; значение коэффициента крутизны дискриминантной функции равно 3,0; величина шага обучения – 0,5; число тактов обучения  $\geq 600$ ; число скрытых слоев нейронов равно 1.

НС состояли из 3-х слоёв по 50 нейронов и выходного слоя с одним нейроном. Сеть обучилась до уровня ошибки – 0,0016, число итераций – 95649. Возможности программы: чтение, запись, редактирование, конвертирование файлов данных; создание слоистых НС для решения задач прогнозирования и классификации: число слоев нейронов – до 10; число нейронов в слое – до 100; обучение НС с применением одного из методов градиентной оптимизации; тестирование НС, получение информации о точности решения задачи; вычисление и отображение значимости входных сигналов сети; внесение случайных возмущений в веса синапсов сети; упрощение НС: сокращение числа входных сигналов сети и нейронов сети; равномерное прореживание структуры синапсов сети; сокращение числа синапсов сети и неоднородных входов НС; бинаризация весов синапсов сети.

Всем лицам, составившим группы вмешательства, давались диетические рекомендации, направленные на изменение характера питания: уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности пищи, насыщенных жирных кислот – до 10% калорийности, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сутки и снижение потребления легкоусвояемых углеводов (согласно Европейских рекомендаций 2003 г.). Указанные рекомендации составили режим гипополипидемической диетотерапии при коррекции ГЛП. Контроль за соблюдением диетических рекомендаций осуществлялся с помощью диетического опроса на всех последующих этапах исследования. В ходе настоящей работы предполагалось адаптировать программу искусственной НС для прогнозирования эффективности лечения ИБС и выявления предикторов эффекта. Предполагалось, что она может представить собой гибкую систему, в которой задаётся количество скрытых слоёв и количество нейронов в каждом из них.

**Протокол исследования.** В течение первых восьми недель наблюдения проводилась фармакотерапия ИБС по стандартам лечения с учетом функционального класса стенокардии и ХСН, а также нарушения ритма. Проводилась гипополипидемическая диетотерапия с ограничением продуктов, способствующих повышению содержания ХС и ТГ (начало диеты – I точка; 8 недель диеты – II точка). Монотерапия начиналась с 9-й недели наблюдения в суточной дозе 20 мг (симгал) и 4 г (омакор) в сутки и велась в течение 4 недель (IV точка), продолжаясь до 8 недель (V точка). Через 16 (VI точка) и 24 недели (VII точка) в результате продолжения фармакотерапии осуществлялся контроль за клиническим и биохимическим статусом пациентов. Исследование проведено простым, слепым, перекрестным методом, с проведением рандомизации по стратификационным признакам. Рандомизация больных проводилась на I-м этапе по таблицам случайных чисел для определения первично назначаемого препарата.

**Результаты.** Анализ исходных показателей системы липопротеидов (ЛП) сыворотки крови до начала коррекции ГЛП показал, что уровень ХС был в пределах от  $239,8 \pm 3,9$  до  $242,2 \pm 6,9$  мг/дл, а уровень ТГ варьировал от  $212,1 \pm 1,9$  до  $220,5 \pm 6,7$  мг/дл. Во всех группах содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) варьировалось от  $44,2 \pm 1,7$  до  $48 \pm 1,4$  мг/дл. Согласно протоколу исследования всем больным, независимо от дальнейшего лечения, был рекомендован 6-недельный курс гипополипидемической диетотерапии.

Недостаточная эффективность гипополипидемической диеты явилась поводом для продолжения сроков воздействия диетой и проведения на ее фоне фармакотерапии. Влияние симгала у больных с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) выявил следующее: после 8 недельного курса фармакотерапии симгалом удалось снизить уровень ХС на 15,4% ( $p_{III-V} < 0,05$ ), что было обусловлено, снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 20,1% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 29% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии симгалом (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Снижение уровня ХС на 26,2% ( $p_{III-V} < 0,05$ ) реализовалось за счет изменения уровня ХС ЛНП на 39,5% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Наряду с этими изменениями

симгал вызвал снижение уровня ТГ на 25,3% ( $p_{III-V} < 0,05$ ) и повышение содержания ХС ЛВП на 24,9% ( $p_{III-V} < 0,05$ ).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии омакором (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ХС на 18,2% ( $p_{III-V} < 0,05$ ) реализовалось за счет изменения уровня ХС ЛНП на 13,5% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Наряду с этим омакор вызвал снижение уровня ТГ на 34,7% ( $p_{III-V} < 0,05$ ) и рост содержания ХС ЛВП на 21,4% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Влияние симгала у больных с изолированной гипертриглицеридемией (ГТГ) выявил следующее: после 8 недельного курса фармакотерапии симгалом удалось снизить уровень ТГ на 26,6% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 27,3% ( $p_{III-V} < 0,05$ ).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с изолированной ГТГ в результате 8-недельной терапии омакором (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ТГ на 38,9% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Наряду с этими изменениями омакор вызвал достоверное повышение содержания ХС ЛВП на 20,8% ( $p_{III-V} < 0,05$ ). Интересным для нас явилось исследование как гипохолестеринемического так и антиаритмического эффекта омакора. В результате анализа ЭКГ мониторингирования выявлено снижение частоты возникновения эпизодов экстрасистолии на 36,2% при применении омакора в дозе 4г в сутки, количество эпизодов пароксизмальной тахикардии снижалось на 35,3%, а пароксизмов мерцательной аритмии на 16,4% уже после 8 недель лечения.

Представлялось важным определить прогноз выраженности действия препаратов на липид-транспортную систему у больных ИБС, а также сопоставить с реальным эффектом препаратов определить предикторы эффекты. При фармакотерапии симгалом у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 23,5% ( $p < 0,05$ ) у 17,5% больных, а более 38% ( $p < 0,05$ ) – у 23% больных.

При терапии больных ИБС с сочетанной ГХС симгалом можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект  $\geq 21,3\%$  ( $p < 0,05$ ) у 21,5% больных, а более 25,4% ( $p < 0,05$ ) – у 38,7%. При фармакотерапии больных ИБС+ГХС омакором можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект не менее 17,3% ( $p < 0,05$ ) у 20,6% больных, а  $> 20,4\%$  ( $p < 0,05$ ) – у 41,1%.

При фармакотерапии симгалом у больных ИБС с изолированной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 22,5% ( $p < 0,05$ ) у 18,2% больных, а  $> 25,9\%$  ( $p < 0,05$ ) – у 22,7% больных. При фармакотерапии омакором у больных ИБС с изолированной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 34,2% ( $p < 0,05$ ) у 18,7% больных, а более 37,5% ( $p < 0,05$ ) – у 24,7% больных. Сопоставив эффективность симгала и омакора у больных ИБС как с изолированной, так и сочетанной ГХС и ГТГ с ХСН и нарушениями ритма, представлялось интересным исследовать возможность дифференцированного подхода к выбору средств для коррекции нарушений липид-транспортной системы в зависимости от наличия факторов риска (ФР).

Для определения значимости ФР и влияния на степень гипохолестеринемического эффекта была изучена роль входных сигналов, представленных экзогенными и эндогенными факторами у больных ИБС с ХСН и нарушениями ритма при фармакотерапии симгалом и омакором, с помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25 по выходным параметрам нейросети (рис.1–4).

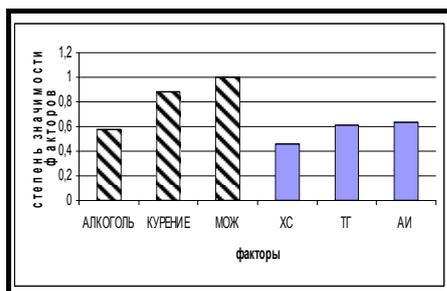


Рис.1. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипотриглицеридемического эффекта омакора у больных ИБС с изолированной ГТГ по выходному параметру нейросети «ТГ». Здесь и далее штриховкой выделены экзогенные факторы; сплошной заливкой – эндогенные факторы

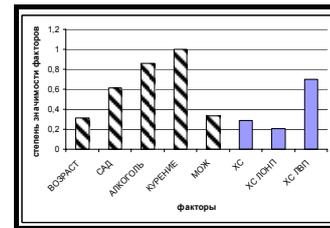


Рис.2. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипотриглицеридемического эффекта симгала у больных ИБС с изолированной ГТГ по выходному параметру нейросети «ТГ»

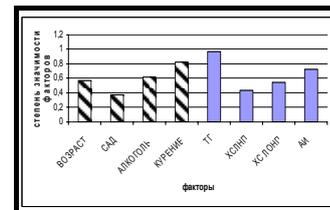


Рис.3. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипохолестеринемического эффекта омакора у больных ИБС с сочетанной ГХС по выходному параметру нейросети «ХС»

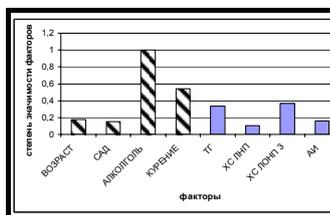


Рис.4. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипохолестеринемического эффекта симгала у больных ИБС с сочетанной ГХС по выходному параметру нейросети «ХС»

Полученные результаты говорили об эффективности симгала и омакора у больных ИБС с различными типами ГЛП с ХСН и нарушениями ритма, однако выраженность гипохолестеринемического эффекта не однозначна при изолированных ГХС, ГТГ и их сочетаниях с учетом ФР, а также от применяемого препарата. Вредные привычки и эндогенные ФР способны влиять на степень выраженности гипотриглицерид- и гипохолестеринемического эффекта у больных ИБС при терапии симгалом и омакором.

**Заключение.** Исследование показало возможность прогнозирования степени гипохолестеринемического эффекта у больных ИБС с ХСН и нарушениями ритма с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что может обеспечить правильный выбор препарата при гипохолестеринемической коррекции, а также эффективность и экономичность дальнейшей лечебной тактики.

#### Литература

- Беленков Ю.Н. Статины в современной кардиологической практике. М., 2007.
- Национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов. М., 2008.
- Лерова Н.В. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции. М., 2008.
- Balbisi E.A. // Med Sci Monit 2004; 10(7): LE11.
- Binbrek A.S., Elis A., Al-Zaibag M. // Curr Ther Res Clin Exp. 2006. 67. P. 21–43.
- Clearfield M., Kallend D., Palmer M. // Atheroscler Suppl. 2005. 6:104.
- Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson. // Circulation 2004. Vol110. P. 386–391.
- Leiter L.A., Palmer M., Kallend D. // Atheroscler Suppl. 2005. 6. P.113.
- Miller P.S.J., Smith D.G. and Jones P. // Am J Cardiol. 2005.95. P.1314–1319.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. // JAMA. 2006.295. P.1556–1565.
- Nissen S.E., Tuzcu E., Schoenhagen P. // Engl J Med. 2005. Vol 352. № 1. P. 29–38.
- Pitt B., Loscalzo J., Yeas J., Raichlen J. // J Am Coll Cardiol. 2006. 47 Suppl 1:323A.
- Ridker P.M., Cannon C.P., et al. // Eng J Med., 2005. Vol352. №1. P.20–28.