

ФАКТОРИ ЗАПАЛЕННЯ, ПРОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ КРОВІ ТА МАРКЕРИ УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

В.В. Батушкін

Київська міська лікарня № 5, м. Київ

Показана важливість визначення у крові фібриногену, тропоніну I, С-реактивного протеїну, кількості лейкоцитів в оцінці перебігу та виходу (повторний інфаркт, летальний кінець) гострого інфаркту міокарда (ГІМ); більша прогностична ефективність одночасного визначення кількості лейкоцитів, фібриногену, С-реактивного протеїну або тропоніну I та С-реактивного протеїну. Названі маркери, що визначалися з перших годин та протягом захворювання, – надійні прогностичні критерії ГІМ в осіб похилого віку.

Останніми роками діагностичне значення біохімічних показників міокардіального ушкодження, запалення, стану тромбоутворення всебічно обґрунтоване у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [1–3] та широко використовується у практичній діяльності лікаря.

На сьогоднішній день не викликає сумнівів той факт, що хворі на нестабільну стенокардію з підвищеними рівнями КФК–МВ, міоглобіну мають високий ризик розвитку несприятливих наслідків (повторний ІМ або смерть) [1,4]. Нещодавно Turman M.I., Gore I.M., Anderson F.A., 2004, показали позитивний зв'язок між високим ступенем лейкоцитозу та 35–денною смертністю внаслідок ІМ із зубцем Q (GRACE–registry). Доведено, що хворі з високим початковим нейтрофільозом мають більший рівень КФК–МВ. У дослідженні TIMI– 10 початковий лейкоцитоз, поряд з високими титрами КФК–МВ, тісно асоціювався з досягненням 30–денної композитної точки – тяжка серцева недостатність – смерть. Такі показники, як гіперфібриногенемія, підвищений рівень С-реактивного протеїну (СРП), можуть прогнозувати розвиток повторного ІМ, летального кінця, нестабільної (післяінфарктної) стенокардії у таких хворих [2]. Навіть після успішної реканалізації нейтрофільний лейкоцитоз може погіршувати міокардіальну перфузію за рахунок стимуляції тромбоцитарно–ендотеліальної взаємодії з вивільненням цитокінів та інших факторів, що зменшують міокардіальний кровоток [4,5].

У хворих похилого віку (старше 65 років) лейкоцитоз асоціюється з високою смертністю у ранній термін ГІМ (Cooperative Cardiovascular Project 2001). Однак Canton H.J. et al., 2001, не встановив статистично достовірних відмінностей між початковим лейкоцитозом та високою смертністю у 3027 хворих на нестабільну стенокардію (OPUS TIMI–trial) [6].

Наведені вище біохімічні маркери часто досліджуються у клінічній практиці, мають різний патофізіологічний механізм, їх динаміка залежить від віку і статі [7]. Разом з тим у літературі не трапляється аналізу щодо ролі лейкоцитозу та підвищених рівнів сироваткового фібриногену, СРП, тропоніну I, значення їх комбінації для прогнозу перебігу ГІМ протягом першого року з моменту захворювання.

Метою нашої роботи було визначення можливості прогнозування несприятливого перебігу ГІМ (повторний ІМ, смерть) у хворих похилого віку на основі аналізу початкового лейкоцитозу та підвищених рівнів біохімічних показників (запалення – СРП, запалення та стану прокоагуляційної здатності крові – гіперфібриногенемії, маркера ушкодження міокарда– тропоніну I) та їх комбінації, досліджених у перші години розвитку ГІМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До нашого дослідження залучено 318 осіб, які госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації КМКБ №5 з діагнозом ГІМ. Діагноз базувався на наявності типового ангінозного болю тривалістю більше 20 хв з типовою іррадіацією, ішемічних змінах ЕКГ у вигляді елевації або депресії ST більше 1 мм (через 80 мс після точки J), інверсії T більше 1 мм та очевидних біохімічних критеріїв міокардіального ушкодження (значення тропоніну I більше 1нг/мл, міоглобіну більше 70 мг/л). Визначення кількості лейкоцитів у периферичній крові, тропоніну I, міоглобіну, СРП проводили протягом перших годин перебування хворих у стаціонарі (у середньому через $(6,3 \pm 1,8)$ години після розвитку ІМ). Обстеження повторювали через кожні 6 годин до того часу, поки не отримували максимального значення показника.

Порогові значення підвищених показників були такими: лейкоцитоз $< 8,6 \cdot 10^9$ вважався нормальним, $8,6-13,1 \cdot 10^9$ – помірно підвищеним, $> 13,1 \cdot 10^9$ – значно підвищеним; рівень С-РП $< 7,0$ мг/л вважався нормальним, $7,0-11,0$ – помірно підвищеним, > 11 мг/л – значно підвищеним; фібриноген $< 4,0$ г/л – нормальним, $4,0-5,0$ – помірно підвищеним, $> 5,0$ г/л – значно підвищеним; тропонін I $< 0,5$ нг/мл – нормальним, $0,5-1,0$ – помірно підвищеним, $> 1,0$ нг/мл – значно підвищеним. При цьому враховувалася можливість коливань індивідуальних показників норми, особливо в екологічно несприятливих умовах [7].

З аналізу були виключені хворі: з підвищеним рівнем СРП внаслідок супутнього запалення, пухлин, інфекції або печінкової недостатності (6% хворих); із середнім або тяжким ступенем ниркової недостатності (креатинін плазми більше 200 мкг/л) внаслідок запобігання хибно-позитивній реакції міоглобіну (12% хворих). Таким чином, проаналізовані дані 262 хворих середнього віку $74,1 \pm 6,2$ року, загальна характеристика яких наведена у табл. 1.

Таблиця 1 – Частота зустрічальності найбільш впливових клініко-анамнестичних та лабораторних факторів у хворих на ГІМ похилого віку

Фактор несприятливого прогнозу	Кількість n (%)
Гіпертензія	204 (77,9%)
Діабет	94 (35,9%)
ІХС в анамнезі	220 (84%)
Гіперхолестеролемія	178 (68%)
Паління	55 (21%)
Підвищені досліджувані маркери	
Лейкоцитоз	146 (55,7%)
Тропонін I	162 (61,8%)
СРП	114 (43,5%)
Фібриноген	126 (48,1%)

Як бачимо з поданої табл.1, ІХС в анамнезі та супутня гіпертензія визначалися у переважній більшості хворих. Майже кожен третій хворів на цукровий діабет, і, зокрема, інсуліннезалежний (95,7% хворих). Палили на момент ІМ 21%, що значно менше, ніж у більш молодому віці (за результатами наших попередніх праць [1]). При першому дослідженні підвищені значення названих лабораторних показників відмічалися тільки у половини хворих. Відносно невисока зустрічальність, певною мірою, пояснюється віковими змінами ферментативної активності у хворих на ІМ похилого віку [7].

Основними прогностичними критеріями дослідження вважалися повторний ІМ і смерть протягом першого місяця (найближчий прогноз) та першого року (віддалений прогноз) з моменту ІМ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваних хворих загальний середній рівень лейкоцитів при госпіталізації становив $8,62 \cdot 10^9$. У 146 хворих (55,1%) він був вищим від порогового рівня (табл. 2).

Високе початкове підвищення кількості лейкоцитів асоціювалося з гіршим госпітальним прогнозом перебігу хвороби. Патологічний механізм цього феномена пов'язаний з можливою стимуляцією запальної відповіді, що сама по собі має негативний прогноз. Безумовно, лейкоцитоз відіграє і вирішальну роль у розвитку тромбозу. У біохімічних дослідженнях доведено, що акумуляція лейкоцитів та диспозиція фібрину в тромбі здійснюються за допомогою Р-селектину, що контролює адгезію тромбоцитів та моноцитів та подальше вивільнення з останніх тканинного фактора та початку коагуляційного каскаду [6,8].

Усі пацієнти з ІМ без елевації ST, залежно від кількості підвищених досліджуваних маркерів, були поділені на 4 групи. Підвищення тільки 1 з визначених маркерів спостерігалось лише у 41 особи, двох – у 68. Серед 76 та 77 хворих кількість підвищених маркерів становила 3 і 4 відповідно. Відсоткове співвідношення кількості хворих на ГІМ без елевації ST з різною кількістю підвищених маркерів подане на рис.1.

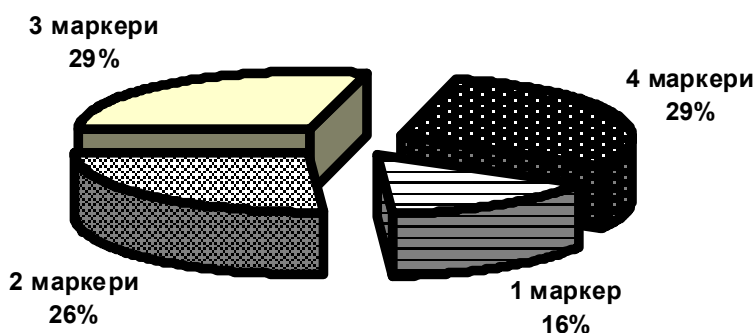


Рисунок 1 – Кількість хворих на ГІМ залежно від кількості підвищених лабораторних показників

З рисунка 1 видно, що у хворих на ГІМ похилого віку визначалася приблизно однакова кількість осіб з підвищеними 2, 3 або 4 досліджуваними маркерами. Зовсім інша картина спостерігалася при оцінці результатів біохімічного дослідження хворих залежно від того, був неускладнений чи ускладнений (реінфаркт або смерть) перебіг хвороби (табл. 2, 3).

Протягом першого місяця дослідження ускладнений перебіг ГІМ визначався у 28 (10,7%) осіб. З них 18 (64,2%) померло, у 10 (35,8%) розвинувся повторний ІМ. При аналізі лабораторних показників (табл. 2) кількість хворих з помірним або значним лейкоцитозом у групі ускладненого перебігу хвороби складала 24 особи (91,7%) порівняно з 56,4% у групі неускладненого. Достовірні розбіжності між особами з ускладненим і неускладненим ІМ спостерігалися в результатах біохімічних досліджень. Зокрема, підвищені показники СРП відмічалися у 82,3% осіб, що у подальшому мали повторний ІМ або летальний кінець, гіперфібринемія – у 82,3%. Серед осіб з неускладненим перебігом (205 хворих) аналогічні показники були підвищеними у 50,4% та 54,0% відповідно. Кількість хворих з нормальними значеннями тропоніну I, помірно підвищеними та значно підвищеним була майже однаковою в обох порівнюваних групах та становила 30–40% (табл. 2). Таким чином, для визначення одномісячного несприятливого прогнозу перебігу ГІМ у осіб похилого віку найбільш значущими необхідно вважати лейкоцитоз, підвищений рівень СРП та гіперфібриногенемію.

Таблиця 2 – Лабораторні показники у хворих на ГІМ похилого віку з неускладненим та ускладненим перебігом захворювання протягом 1 місяця дослідження

Група хворих	КІЛЬКІСТЬ ХВОРИХ								
	Лейкоцитоз			СРП		Фібриноген		Тропонін І	
		абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток
3 неускладненим перебігом, n=205	У межах норми	91	44,4	112	54,7	104	50,8	57	27,8
	Помірно підвищені	76	37,1	55	26,8	47	22,9	74	36,1
	Високі	38	18,5	38	18,5	54	26,3	74	36,1
3 несприятливим перебігом, n=28	У межах норми	4	14,3	5	17,9	5	17,9	10	35,7
	Помірно підвищені	6	27,4	3	10,7	4	14,3	10	35,7
	Високі	18	64,3	20	71,4	19	67,8	8	28,6

Примітка. Абс. к-сть – абсолютна кількість хворих з досліджуваною ознакою

Таблиця 3 – Лабораторні показники у хворих на ГІМ похилого віку з неускладненим та ускладненим перебігом захворювання протягом 2–12 місяців дослідження

Група хворих	КІЛЬКІСТЬ ХВОРИХ								
	Лейкоцитоз			СРП		Фібриноген		Тропонін І	
		абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток	абс. к-сть	відсоток
3 неускладненим перебігом, n=205	У межах норми	91	44,4	112	54,7	104	50,8	57	27,8
	Помірно підвищені	76	37,1	55	26,8	47	22,9	74	36,1
	Високі	38	18,5	38	18,5	54	26,3	74	36,1
3 несприятливим перебігом, n=29	У межах норми	15	51,8	6	21,1	7	24,1	3	10,3
	Помірно підвищені	7	24,1	7	24,2	9	31,0	8	27,6
	Високі	7	24,1	16	54,7	13	44,9	18	62,1

Примітка. Абс. к-сть – абсолютна кількість хворих з досліджуваною ознакою

При розподілі досліджуваних хворих за кількістю підвищених показників (рис. 2) у перший місяць дослідження кінцева точка (повторний інфаркт або смерть) визначалася у 2 хворих з підвищеним 1 маркером у 4 хворих з підвищеними 2 маркерами. У 9 із 28 осіб були підвищені 3 маркери, у 13 – чотири.

Через 1 рік досліджувані кінцеві точки були досягнуті у 57 (21,7%) хворих. З них 29 (8,0%) хворих померло від серцево-судинної смерті або мали повторний ІМ протягом 2–12 місяців дослідження. Зміни лабораторно-біохімічних показників (табл.3) у вигляді помірного або значного лейкоцитозу в групі ІМ, ускладненого смертю або реінфарктом протягом 1 року, визначалися лише у 14 осіб (58,2%), що було порівнянним з аналогічним показником у групі неускладненого – 11 осіб (55,6%). Значно більші розбіжності між особами з ускладненим і неускладненим ІМ спостерігалися при порівнянні кількості хворих з підвищеними рівнями СРП, фібриногену та тропоніну І. Зокрема, підвищені показники СРП відмічалися у 22 (75,8%) осіб, що незначно (на 8,2%) менше, ніж серед хворих з ускладненим ІМ протягом першого місяця з моменту захворювання. Гіперфібриногенемія визначалася

у 16 з 29 осіб (75,6%) , тоді як у групі з неускладненим перебігом лише у половини – у 103 з 205 (53,2%). На відміну від одномісячного прогнозу, починаючи з 2-го місяця, значення підвищених рівнів тропоніну I для визначення несприятливого прогнозу ІМ протягом року набуває достовірного характеру: підвищені рівні тропоніну I визначалися у 89,7% осіб з ускладненим та у 62,7% з неускладненим ІМ.

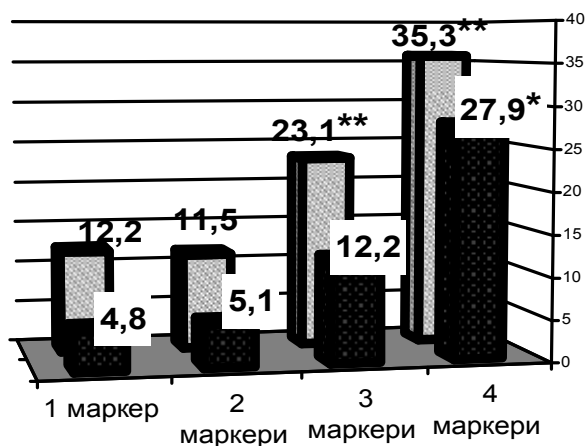


Рисунок 2 – Кількість хворих похилого віку з ускладненим ГІМ протягом першого місяця та першого року залежно від кількості початково підвищених лабораторних показників: *– $p < 0,001$ стосовно аналогічних показників 1,2 та 3 груп; **– $p < 0,01$ стосовно аналогічних показників 1 та 2 груп

Таким чином, для визначення однорічного прогнозу несприятливого перебігу ГІМ у осіб похилого віку найбільш значущими біохімічними показниками необхідно вважати підвищені рівні СРП, тропоніну I та гіперфібриногенемію.

Отримані результати узгоджуються з розподілом хворих згідно з кількістю підвищених досліджуваних факторів (рис. 2). За кількістю останніх ці хворі були розподілені таким чином: 1 маркер був підвищений лише у 5 осіб, 2 – у 9. У максимальної кількості хворих, які мали повторний ІМ або померли протягом 1 року, визначалися 3 або 4 підвищених маркери: 19 (23,3%) та 20 (35,7%) відповідно.

За допомогою регресійного мультиваріантного аналізу була створена регресійна модель найбільш чутливих клініко-лабораторних ознак несприятливого перебігу ГІМ (табл. 4).

Таблиця 4 – Найважливіші незалежні предикатори повторного ІМ або летального кінця у хворих похилого віку, що перенесли ІМ протягом першого місяця і першого року спостереження

Показник	1 місяць χ^2 (95%CI)	1 рік χ^2 (95%CI)
Гіпертензія	2,4(1,9–3,4) $p=0,07$	1,2(0,5–2,0) $p=0,5$
Діабет	2,2(1,3–2,6) $p=0,06$	1,4(0,8–2,7) $p=0,3$
ІХС в анамнезі	1,1(0,6–2,1) $p=0,9$	1,7(1,1–2,60) $p=0,1$
Гіперхолестеринемія	0,8(0,3–1,3) $p=0,5$	0,9(0,5–1,5) $p=0,7$
Паління	1,1 (0,6–1,5) $p=0,9$	1,3(0,6–1,5) $p=0,3$
Лейкоцитоз	2,4(0,9–4,4) $p=0,051$	1,3(0,4–2,2) $p=0,4$
Тропонін I >0,5 $\mu\text{г/мл}$	1,4 (0,5–3,3) $p=0,08$	2,2(1,1–3,2) $p=0,02$
Фібриноген >4,0 г/л	3,05 (2,2–4,1) $p=0,05$	0,8(0,4–1,5) $p=0,5$
СРП >11 мг/л	2,8 (2,0–4,4) $p=0,05$	1,9(1,1–3,3) $p=0,03$
Тропонін I+СРП	2,8 (2,0–4,4) $p=0,05$	1,9(1,1–3,3) $p=0,03$
Лейкоцитоз+СРП+ фібриноген	6,4 (2,8–8,0) $p=0,001$	1,4(1,2–1,8) $p=0,01$

Як бачимо з вищенаведеної таблиці, достовірну цінність в одномісячному прогнозі мали підвищені показники фібриногену ($p=0,02$), СРП ($p=0,05$), кількості лейкоцитів ($p=0,051$). У подальшому тільки значення високого рівня СРП зберігало свою достовірність.

Найбільш чутливий характер гіперфібриногенемії для одномісячного прогнозу можна частково пояснити включенням механізмів раннього запалення, більшим розміром некрозу, що збігалось з більш високими значеннями міоглобіну та тропоніну I [9]. Разом з тим підвищений рівень тропоніну I асоціювався з несприятливим прогнозом перебігу ІМ лише в однорічний термін.

Згідно з даними літератури похилий та старечий вік сам по собі асоціюється зі значним ризиком ранніх та пізніх ускладнень ІМ [1,7]. У нашому дослідженні, на відміну від попередніх публікацій, наявність супутніх захворювань, таких, як гіпертензія, діабет, а також факт паління не досягали достовірних рівнів прогнозування як у короткотривалому, так і в довготривалому дослідженнях. Отримані результати підкреслюють, що саме підвищені рівні біохімічних маркерів можуть свідчити про високий ризик несприятливого перебігу ІМ, інформувати про необхідність додаткової медикаментозної корекції лікування цих хворих. Хоча визначення рівнів біомаркерів являє собою незалежну кількісну інформацію, що само по собі дуже важливо для практичної діяльності, при мультिवаріантному аналізі ми виявили сильну кореляційну залежність між підвищеними рівнями тропоніну I плюс СРП та високою частотою розвитку визначених несприятливих подій протягом першого року з моменту розвитку ІМ у похилих осіб. Два фактори патогенезу можуть пояснити важливість визначення комбінації цих біомаркерів для прогнозу несприятливого перебігу хвороби. По-перше, це висока ймовірність коронарної оклюзії тромбом та рецидивної дистальної емболізації в осіб, хворих на дрібновогнищевий ІМ, що вважається « незавершеним» [2–4], по-друге, вирішальне значення запалення у патогенезі ІМ [6,8].

Перспективні дослідження показали достовірне підвищення кількості несприятливих подій у хворих на стабільну або нестабільну форму ІМ у разі високих рівнів фібриногену та СРП. У нашому дослідженні було визначено, що серед хворих похилого віку тільки підвищений рівень СРП залишається незалежним достовірним предикатором смерті або розвитку ІМ після першого місяця захворювання. Біохімічна концепція отриманих результатів частково пояснюється потужною активацією цитокінів (результат розриву атероматозної бляшки та ушкодження міокарда). На додаток, вони мають прямі прокоагулянтні властивості (у випадку гіперфібриногенемії) та пригнічують функцію ендотелію (у разі підвищення СРП) за рахунок зниження продукції NO [6,8].

Спроби покращити предикативне значення лабораторних маркерів розвитку несприятливих подій для тривалого прогнозу за рахунок їх комбінування досить поширені у кардіологічній практиці. Зокрема, Zairis M.M. et al., 2002, показали високу передбачувану цінність комбінації міоглобіну, СРП та гомоцистеїну. Безперечно, одночасне підвищення певних маркерів характеризує запуск декількох негативних механізмів, таких, як ушкодження міокарда (тропонін I), запалення (лейкоцитоз, СРП, гіперфібриногенемія), ендотеліальна дисфункція (СРП), та тромбоз (гіперфібриногенемія). І хоча деякі біомаркери характеризують аналогічні механізми, високий ініціальний рівень кожного підвищує предикативні можливості визначення ризику смерті. СРП вважається найбільш чутливим предикатором серцевої смерті, тоді як фібриноген – повторного ІМ.

Усі наші результати можуть пояснити, чому достовірне підвищення ризику несприятливих подій протягом першого місяця з моменту ІМ може прогнозуватися одночасним підвищенням значень 3 маркерів: лейкоцитозу, фібриногену та СРП, ($p=0,001$), а протягом 1 року – 2 маркерів: тропоніну I та СРП ($p=0,01$).

ВИСНОВКИ

1 Підвищені рівні лабораторних показників (кількості лейкоцитів, фібриногену, СРП, тропоніну I), визначені у перші часи розвитку ГІМ, являють собою важливу прогностичну інформацію про подальший розвиток повторного ІМ або летальний кінець у хворих похилого віку.

2 Наявність високих титрів тропоніну I тісно корелює з підвищеним ризиком смерті або повторного ІМ протягом першого року хвороби.

3 Визначені у перші години хвороби лейкоцитоз та гіперфібриногенемію необхідно вважати незалежними предикаторами несприятливого перебігу ГІМ протягом першого місяця спостереження.

4 Високе значення СРП у сироватці крові у першу добу ГІМ має високе предикативне значення несприятливого перебігу хвороби у похилому віці незалежно від терміну дослідження.

5 Одночасне підвищення значень трьох лабораторних показників – кількості лейкоцитів, фібриногену та СРП – або двох маркерів – тропоніну I та СРП – можна вважати надійними та високочутливими предикаторами розвитку смерті або повторного ІМ в осіб похилого віку протягом першого місяця ($p=0,001$) або протягом першого року ($p=0,01$) з моменту розвитку ГІМ.

SUMMARY

FACTORS OF INFLAMMATION, PROCOAGULANTE ABILITIES OF BLOOD AND MARKERS OF DAMAGE OF MYOCARDIUM IN PROGNOSIS OF OUTCOME OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS OF ELDERLY AGE

V.V. Batushkin

Kyiv towny hospital No5

The study shows the value of determining in blood the fibrinogen, C-reactive protein, troponin I and leukocytes quantity in evaluating the course and outcome (recidivating of infarction, lethal outcome) of acute myocardial infarction (AMI); the greater prognostic efficiency of simultaneous determining the leukocytes quantity, fibrinogen, C-reactive protein or troponin I and C-reactive protein. The indicated markers determined from the first hours and in the disease course are reliable prognostic criteria of AMI in elderly patients.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Батушкін В.В. Гостра ішемія міокарда в осіб похилого віку//Острые и неотложные состояния в практике врача. –2007.– №1.– С. 14–17.
2. ACC/AHA Guidelines for the management of patients without ST-elevation myocardial infarction–Executive summary//JACC. – 2004. – Vol.44. – P.671–719.
3. Wong Ch-K., French K., Gao W. et al. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction and incidence of thrombolysis in myocardial infarction–3 flow after streptokinase//Am.Heart J.– 2003. –№ 145. –P.95– 102.
4. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. The inflammatory response in myocardial infarction//Cardiovasc.Res. – 2002. – № 53. –P.31–47.
5. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group//N.Engl.J.Med. – 2000. –№ 343. – P.1139–1147.
6. Alexander K.P., Galanos A.N., Jollis G. et al. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients//Am.Heart J. – 2001. –№ 141. –P.37–42.
7. Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. Различия ферментативной активности сыворотки крови у здоровых людей в зависимости от возраста и пола //Лаб. дело. –1990.–№ 5 –С. 4–10.
8. Furman M.I., Becker R.C., Yarzebski J. et al. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction//Am.J.Cardiol. – 1998. – № 78. –P.945–948.
9. Амосова К.М., Чопяк В.В., Рябцев О.В. та співавт. Зміни показників системного запалення у хворих похилого віку з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q під впливом лікування з включенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту //Укр. кардіол. Журнал. –2005. – №1. – С. 21–25.
10. Bodi V., Sanchis J., Llacer A. et al. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes//Am.Heart J. – 2005. – №149. – P.268–274.

Батушкін В.В., канд. мед. наук

Надійшла до редакції 8 серпня 2008 р.