

УДК 616.127-005.8-036.8"450.1"

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ

**М.В. Зыков¹, В.В. Кашталап¹, Д.С. Зыкова¹, В.Н. Каретникова², Е.В. Тавлужева², И.С. Коломыцева³,
О.Л. Барбараш²**

¹НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

³ГУЗ Областной клинический госпиталь ветеранов войн, Кемерово

E-mail: mvz83@mail.ru

PREDICTING OF MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATIONS WITHIN ONE-YEAR FOLLOW-UP

**M.V. Zykov¹, V.V. Kashtalap¹, D.S. Zyкова¹, V.N. Karetnikova², E.V. Tavlyueva², I.S. Kolomytseva³,
O.L. Barbarash²**

¹Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

²Kemerovo State Medical Academy

³Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo

Цель: оценить прогностическую ценность известных шкал риска отдаленных осложнений инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и создать собственную шкалу с использованием маркеров неспецифического воспаления и показателей мультифокального атеросклеротического поражения магистральных некоронарных артерий. Обследованы 423 последовательно госпитализированных пациента с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST давностью до 24 ч от начала заболевания. Помимо рутинных общеклинических методов исследования всем пациентам выполнено цветное дуплексное сканирование магистральных некоронарных артерий, рассчитаны баллы по шкалам TIMI, PAMI, CADILLAC и GRACE, а у 214 больных на 10–14-е сутки от начала заболевания проведена оценка в сыворотке крови факторов субклинического воспаления. Через год оценен прогноз, который определялся как неблагоприятный в случаях смерти, повторных госпитализаций по поводу ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности. Установлено, что для прогнозирования смертельных исходов или комбинированной точки (смерть или нефатальный ИМ) в течение одного года наблюдения наибольшей значимостью обладает шкала GRACE, тогда как в отношении стратификации риска наступления любой конечной точки ни одна из шкал не соответствует необходимым критериям для применения ее в практической деятельности. В настоящем исследовании установлено, что совместное определение у пациента концентрации интерлейкина-12, фактора некроза опухоли- α и степени тяжести мультифокального атеросклероза позволяет с более высокой точностью выявить группы риска наступления любого неблагоприятного события после перенесенного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогнозирование осложнений, мультифокальный атеросклероз, воспаление.

Purpose: to assess the long-term predictive value of known risk scores for ST-elevation of myocardial infarction (MI) and develop a scale taking into account markers of non-specific inflammation and the indices of polyvascular (non-coronary) atherosclerotic disease. The study enrolled 423 consecutive patients with ST elevation of MI admitted <24 h after the onset of the disease. Apart from the routine studies all the patients had color duplex scanning of non-coronary arteries performed and their TIMI, PAMI, CADILLAC and GRACE scores calculated. Serum subclinical inflammation markers were measured in 214 patients on the 10–14th day. One-year outcomes were evaluated, which were considered to be adverse in case of death, readmissions for MI, unstable angina, stroke or decompensated heart failure. GRACE scale is the most useful in predicting fatal outcomes or composite endpoints (death or non-fatal myocardial infarction) within one-year follow-up while none of the scales meets the criteria for practical application. The study found that detecting the concentrations of interleukin-12, tumor necrosis factor- α and assessing the severity of polyvascular disease altogether let to determine more accurately the risk groups for any adverse event following MI.

Key words: myocardial infarction, adverse event prediction, polyvascular disease, inflammation.

Введение

В настоящее время смертность и инвалидизация от осложнений ИМ остаются высокими, что определяет необходимость повышения эффективности прогнозирования неблагоприятного течения. Доказано, что у пациентов с высоким риском развития осложнений наиболее эффективны методы реперфузионной терапии с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В группе низкого риска осложнений лечение может быть более избирательным, что позволяет экономить ресурсы [11]. Имеющиеся в настоящее время традиционные подходы к оценке риска не всегда совершенны, что затрудняет выбор адекватной тактики лечения данной категории пациентов [11]. Дискретное определение риска, основанное на учете лишь одного показателя, характеризующего клинико-функциональный статус пациента, в настоящее время потеряло свою актуальность – ни один из способов не обладает достойной прогностической значимостью. Данный факт предопределяет создание многофакторных моделей стратификации риска.

Одной из наиболее простых и известных предикторных систем является индекс, предложенный группой TIMI – TIMI Risk Score-STEMI. Данный метод позволяет определить вероятность летального исхода ИМ в течение 30 дней от начала заболевания у пациентов, подвергшихся тромболитической терапии. Это единственная шкала стратификации риска, предложенная Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) для практического применения у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Несмотря на простоту использования, она обладает достаточной для клинического применения прогностической ценностью – значение площади под ROC-кривой при использовании системы на целевой выборке пациентов составило 0,78 [15].

В 2004 г. в клиниках Португалии разработана модель определения риска 30-дневной госпитальной летальности при ИМ – PAMI risk score [10]. В данном исследовании проанализировано течение заболевания у пациентов, подвергшихся ЧКВ. Модель включает в себя балльную оценку возраста пациентов, частоты сокращений сердца (ЧСС), класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, наличие переднего ИМ или блокады левой ножки пучка Гиса, сахарного диабета [10]. В отличие от TIMI Risk Score шкала PAMI предназначена для стратификации риска смерти не только в течение 30 дней, но и в течение госпитализации и 6 мес. после перенесенного ИМ.

Опубликованная в 2005 г. шкала CADILLAC [12] также

предполагает ее использование у пациентов, подвергшихся процедуре эндоваскулярной реваскуляризации симптоматического поражения коронарных артерий (КА). Она учитывает возраст, класс ОСН по Killip, наличие почечной дисфункции, анемии, трехсосудистого поражения коронарного русла и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Шкала CADILLAC позволяет проводить стратификацию риска смерти в течение 30 дней (С-статистика 0,83) или 12 мес. (С-статистика 0,79) после перенесенного ИМ [12].

Относительно недавно в кардиологическую практику вошла шкала GRACE [13], созданная по данным наблюдения за выборкой в 43810 пациентов. Данная модель продемонстрировала очень хорошие прогностические возможности: показатель С-статистики в отношении стратификации риска смерти в течение 6 мес. составил 0,81, а госпитальной летальности – 0,82, что подтвердилось при валидации данной модели на базе данных регистра GUSTO IIb. Шкала GRACE учитывает фактор возраста и класс ОСН по Killip, показатели гемодинамики (ЧСС и систолическое артериальное давление), уровень креатинина крови, наличие нарушения проводимости, повышения уровня кардиоспецифических ферментов и элевацию сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении пациента в клинику. Это единственная модель, позволяющая оценить риск не только летальности, но и нефатального рецидива ИМ, она применима для всех больных вне зависимости от метода реперфузии миокарда. С целью определения степеней индивидуального риска по шкале GRACE предложена программа “acs_risk.exe”, представленная на сайте <http://www.outcomes.org>, что приводит к некоторым ограничениям в использовании данной шкалы в практической деятельности врача.

Ввиду множества существующих шкал для практикующего врача остается открытым вопрос о выборе среди них наиболее чувствительной и специфичной. Кроме того, не исключена возможность вариабельности прогностических возможностей приведенных шкал в различных по демографическим, социальным и экономическим условиям популяциях пациентов с развившимся ИМ.

Известно, что ни одна из известных шкал риска не учитывает основной патогенетический фактор дестабилизации атеросклеротической бляшки – субклиническое воспаление, что может иметь существенное значение для течения постинфарктного периода. В то же время в литературе появились данные о возможной высокой прогностической значимости маркеров неспецифического

воспаления и наличия мультифокального атеросклеротического (МФА) поражения магистральных артерий [1, 3].

Цель исследования: оценить прогностическую ценность известных шкал риска отдаленных осложнений ИМпСТ и создать собственную шкалу с использованием маркеров неспецифического воспаления и показателей МФА поражения магистральных некоронарных артерий.

Материал и методы

С 2008 г. в Кемеровском кардиологическом диспансере (ККД) функционирует регистр ИМпСТ. Критерием включения является установленный согласно критериям ВНОК (2007) диагноз ИМпСТ давностью до 24 ч от начала заболевания. В настоящей работе проанализированы данные о 423 пациентах, последовательно госпитализированных в 2008 г. Схема обследования включала сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись ЭКГ, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, контроль показателей системной гемодинамики, проведение ЭхоКГ с определением зон гипокинезии и ФВ_{ЛЖ}, цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА) и артерий нижних конечностей (АНК) для определения атеросклеротического поражения некоронарных магистральных артерий. При выявлении последних у пациентов отмечался МФА. Дополнительно в крови исследовались: гемоглобин, креатинин с расчетом его клиренса по формуле Кокрофта-Гаулта, общий холестерин, глюкоза. Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда – ЧКВ или проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ). Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия технических ограничений вследствие коронарной анатомии, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ.

Для решения вопроса о клинической и прогностической ценности некоторых маркеров воспаления дополнительно обследованы 214 пациентов. Помимо вышеприведенных критериев включения учитывали полноту проведения пациентам лечебных и диагностических процедур. Критериями исключения явились такие клинически значимые состояния, как онкологические заболевания, наличие почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение

хронических заболеваний, психические расстройства. В таблице 1 представлены клинические характеристики основной группы и группы подисследования.

Исследование факторов субклинического воспаления: интерлейкин (ИЛ)-1 α , -6, -8, -10, -12, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивный белок, концентрации которых определялись методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови, проводилось на 10–14-е сутки от начала ИМ ввиду того, что только к концу госпитального периода имелась возможность исключить влияние остроты и площади некроза миокарда, медикаментозной терапии и метода реперфузии на процессы субклинического воспаления. Предполагалось также, что только остаточный, следовой провоспалительный потенциал в подостром периоде ИМ будет в большей степени влиять на его отдаленные исходы, чем острофазовый ответ, регистрируемый на первой неделе заболевания.

Через год у 83,2% больных оценивался прогноз. У 28% пациентов выявлены конечные точки: 3,9% больных со смертельным исходом, 9,6% пациентов госпитализировались по поводу повторного ИМ, 10,7% – по поводу нестабильной стенокардии (НС), 1,7% – по поводу инсульта, 1,7% – по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США). Количественные показатели представлены как среднее значение (М) $\pm$ стандартное отклонение среднего значения (m). Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления новых независимых предикторов развития неблагоприятных исходов, получения операционных характеристик известных шкал риска выбран прямой пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Учитывали значение χ^2 (чем выше этот показатель, тем прочнее зависимость между ожидаемыми и наблюдаемыми явлениями) и площади под ROC-кривой (С-статистика). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен расчет среднего балла риска осложнений ИМ для пациентов из группы подисследования с помо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМпСТ

Параметры	Средние значения с 95% ДИ		p
	Общая выборка (n=423)	Группа подисследования (n=214)	
Средний возраст (лет)	61,8 (60,7; 62,9)	58,0 (56,7; 59,2)	0,002
Мужчины, n (%)	288 (68,1%)	164 (76,6%)	0,03
Стенокардия в анамнезе, n (%)	219 (51,8%)	98 (45,8%)	>0,05
ПИКС в анамнезе, n (%)	103 (24,3%)	42 (19,6%)	>0,05
ОНМК в анамнезе, n (%)	36 (8,5%)	15 (7,0%)	>0,05
СД в анамнезе, n (%)	77 (18,2%)	28 (13,1%)	>0,05
АГ в анамнезе, n (%)	375 (88,6%)	182 (85,0%)	>0,05
Курение в анамнезе, n (%)	181 (42,8%)	104 (48,6%)	>0,05
Класс ОСН по Killip II–IV при поступлении, n (%)	88 (20,8%)	32 (15,0%)	>0,05

щью вышеперечисленных шкал рискостроения. При проведении корреляционного анализа между баллами, рассчитанными по четырем шкалам, во всех случаях выявлены высоко достоверные ($p < 0,0001$) положительные связи: средней силы – между PAMI и GRACE ($r=0,73$), TIMI и CADILLAC ($r=0,61$), CADILLAC и GRACE ($r=0,62$), PAMI и CADILLAC ($r=0,60$); сильная – между шкалами GRACE и TIMI ($r=0,76$). Наибольшая связь выявлена между шкалами PAMI и TIMI ($r=0,88$). Данный факт обусловлен тем, что эти шкалы включают одни и те же компоненты: возраст, класс ОЧН по Killip, гемодинамические параметры при поступлении, наличие сахарного диабета и переднюю локализацию ИМ. В целом же полученные данные подтверждают факт различной прогностической мощности исследуемых моделей стратификации риска.

При сравнении диагностических возможностей четырех ранее описанных шкал в отношении прогнозирования смертельных исходов в течение одного года наблюдения выявлено, что наибольшей прогностической значимостью обладает шкала GRACE, тогда как в исследовании E.I. Lev наилучшие операционные характеристики имела шкала CADILLAC [6] (табл. 2). CADILLAC – это единственная шкала, учитывающая данные о тяжести поражения коронарного русла и результаты процедуры реваскуляризации миокарда. Однако ее применение тем самым и ограничено только группой больных с инвазивной стратегией лечения. К тому же по данной шкале врач может оценить риск только после завершения проведения коронарографии и ЧКВ.

Для прогнозирования комбинированных точек (смерть или нефатальный ИМ) у пациентов, включенных в настоящее исследование, наилучшими операционными характеристиками обладала шкала GRACE, наихудшими – CADILLAC. В то же время в отношении стратификации риска наступления в течение года любого сосудистого события (смерти, нефатального ИМ, НС, инсульта, декомпенсации ХСН) ни одна из шкал не соответствовала необходимым критериям для применения ее в практической деятельности (табл. 2).

При разработке собственной модели шкалы риска наступления любого неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение года после перенесенного ИМ нами учитывались не только факторы, вошедшие в шкалы CADILLAC, GRACE, TIMI, PAMI, но и ряд дополнительных показателей. В число последних вошли: пол, клиренс

Таблица 2

Прогностические возможности известных шкал риска

Шкалы	Площадь под ROC-кривой	Значение χ^2
Прогнозирование только смертельных исходов		
TIMI	0,74 (0,65; 0,82)	78,3
GRACE	0,78 (0,70; 0,85)	82,1
PAMI	0,70 (0,58; 0,83)	50,4
CADILLAC	0,60 (0,39; 0,82)	22,2
Прогнозирование смерти/инфаркта миокарда		
TIMI	0,68 (0,60; 0,75)	38,3
GRACE	0,70 (0,63; 0,77)	52,3
PAMI	0,69 (0,61; 0,78)	40,1
CADILLAC	0,57 (0,43; 0,70)	12,4
Прогнозирование любого неблагоприятного события		
TIMI	0,66 (0,61; 0,72)	28,3
GRACE	0,68 (0,63; 0,74)	31,3
PAMI	0,68 (0,62; 0,75)	40,1
CADILLAC	0,57 (0,47; 0,67)	12,4

Таблица 3

Характеристика предикторов, вошедших в шкалу риска KemScore

Факторы риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
ИЛ-12	1,87	14,14	>0,001	6,5 (2,4; 17,2)
ФНО-6	2,20	5,81	0,01	9,0 (1,5; 53,9)
МФА (стенозы >30%)	1,71	3,73	0,047	5,4 (1,1; 30,9)
Константа	-8,48	20,89	>0,001	–

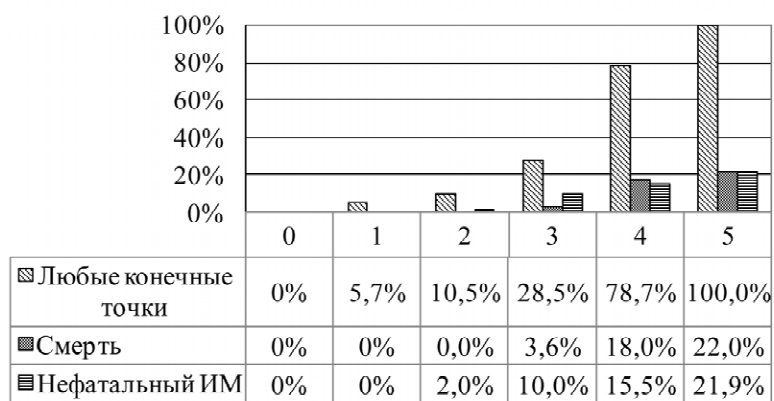


Рис. 1. Частота встречаемости конечных точек в течение года в зависимости от суммарного количества баллов (модель прогноза KemScore)

креатинина, индекс массы тела, курение, инсульт в анамнезе, уровень гликемии при поступлении и выписке, уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке, повышение МВ-фракции креатинкиназы, показатели липидограммы, регулярный в течение года прием аспирина, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов. В дополнение учитывали ряд факторов субклинического воспаления (ИЛ-1 α , -6, -8, -10, -12, ФНО- α , С-реактивный белок).

Для статистического анализа применялся пошаговый алгоритм регрессионного анализа по Коксу, который по-

звolyет из предложенных данных определить наиболее диагностически чувствительную и специфичную комбинацию. Из множества перечисленных показателей в качестве предикторов неблагоприятного годового прогноза после перенесенного ИМ идентифицированы мультифокальный атеросклероз (стенозы АНК или ЭКА от 30% и выше) и концентрации ИЛ-12 и ФНО- α . Они вошли в собственную прогностическую модель, названную KemScore (табл. 3).

Значение χ^2 составило для новой модели 88,7, площади под ROC-кривой – 0,89 (0,82; 0,98), что значительно превосходит показатели вышеперечисленных шкал. Для удобства в практическом применении врачом разработана балльная оценка факторов риска, вошедших в шкалу KemScore.

Наличие у пациента стенозов ЭКА или АНК $\geq 30\%$ оценивается 1 баллом, концентрации ФНО- $\alpha \geq 14,9$ пг/мл – 1 баллом, ИЛ-12 от 90,0 до 129,9 пг/мл – 2 баллами, $\geq 130,0$ пг/мл – 3 баллами. На рисунке 1 представлена частота наступления конечных точек, смертей, нефатальных ИМ в зависимости от суммы баллов.

Значение МФА в оценке прогноза показано в ранее проведенном нами исследовании [3]. Так, установлено, что наличие даже гемодинамически незначимого поражения сосудов некоронарного бассейна ассоциируется у больных ИМПст с тяжелым клиническим течением и высоким провоспалительным статусом [2, 3]. Субклиническое воспаление, персистирующее у пациентов после перенесенного ИМ, может быть ответственно за дисфункцию эндотелия и активацию воспаления в ранее “немых” участках того же бассейна и за его пределами [1, 4], что проявляется прогрессированием атеросклероза и дестабилизацией даже гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек с развитием новых сосудистых катастроф [7].

Из всех предложенных в модели KemScore факторов риска наибольшее влияние на прогноз оказывает значение ИЛ-12. В экспериментальных исследованиях Davenport P. [8] и Lee T.S. et al. [14] на мышах установлено, что ИЛ-12 является независимым индуктором раннего развития и мощным фактором ускоренного прогрессирования атеросклероза. В другом экспериментальном исследовании (Hauer A.D. et al., 2005) показано, что функциональная блокада эндогенного ИЛ-12 в течение 6 недель сопровождалась снижением на 68,5% ($p < 0,01$) уровня холестерина ЛПНП, на 66,7% – толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,01$) и уменьшением на 57,8% степени стеноза сонных артерий ($p < 0,01$) [5]. В комбинации с ИЛ-18 данный цитокин является мощным индуктором синтеза интерферон-гамма (ИНФ- γ) и ФНО- α , которые ускоряют прогрессирование атеросклероза [9].

Заключение

В отношении стратификации риска наступления любого сосудистого события в течение года ни одна из известных шкал не отвечает необходимым критериям для применения ее в практической деятельности. Нами установлено, что дополнительное определение у пациентов на 10–14-е сутки развития ИМ концентраций ИЛ-12,

ФНО- α и степени тяжести МФА позволяет с высокой точностью выявить группы риска неблагоприятного исхода заболевания. Эти лабораторные критерии и вошли в разработанную нами собственную модель рискметрии ИМ – шкалу KemScore.

Литература

1. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О. и др. Ишемическая болезнь сердца. – М.: Реафарм, 2005 – 416 с.
2. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 6. – С. 20–26.
3. Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 31–36.
4. Барбараш О.Л., Осокина А.В., Зыков М.В. и др. Роль CD40-лиганда в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. – С. 25–29.
5. Hauer A.D., Uytendhoe C., de Vos P. et al. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1054–1062.
6. Lev E.I., Kornowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102. – P. 6–11.
7. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 976–983.
8. Davenport P., Tipping P.G. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 163. – P. 1117–1125.
9. Packard R.R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 24–38.
10. Baptista S.B., Farto e Abreu P., Loureiro J.R. et al. PAMI risk score for mortality prediction in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty // Rev. Port. Cardiol. – 2004. – Vol. 23, No. 5. – P. 683–693.
11. Peterson E.D., Shaw L.J., Califf R.M. Clinical Guideline: Part II: Risk stratification after myocardial infarction // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 126. – P. 561–582.
12. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
13. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 1091.
14. Lee T.S., Yen H.C., Pan C.C. et al. The role of interleukin-12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 734–742.
15. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside,

clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous
nPA for treatment of infracting myocardium early II trial

substudy // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2031–2037.

Поступила 29.04.2011