

Острый коронарный синдром. Этиопатопатология и диагностика

К.Г. Адамян, А.В. Аствацатрян

НИИ кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА

375044 Ереван, ул.П.Севака, 5

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, этиология, патофизиология

На сегодняшнем этапе развития медицины атеросклеротическое повреждение коронарных сосудов является основной причиной возникновения и развития ишемической болезни сердца (ИБС).

За последние десятилетия смертность от ИБС в мире постоянно растет, несмотря на умеренную, но четкую тенденцию к ее снижению в США, некоторых странах Западной Европы и Японии, а в России смертность от ИБС – одна из наивысших в мире [1–4,50]. Объективные показатели свидетельствуют о крайне высокой смертности от ИБС во всех республиках бывшего Советского Союза, что обуславливает необходимость принятия самых неотложных мер как организационного (пропаганда здорового образа жизни, борьба с курением, избыточным весом и ряд других), так и медицинского характера (первичная и вторичная профилактика, контроль АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет).

Необходимость поиска новых и эффективных методов лечения данной патологии привела к созданию блоков интенсивной терапии (CCU – cardiac care unit), что способствовало снижению смертности на 30%. Внедрение тромболитической терапии в 80-е гг. снизило смертность от ИМ еще на 25%. Сегодня в ведущих клиниках мира смертность от ИМ составляет 5–7%.

Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из главных проблем современного здравоохранения. ОКС – предварительный диагноз, позволяющий определить неотложные лечебные и организационные мероприятия. Огромное значение имеет разработка клинических критериев, позволяющих врачу принимать своевременное решение и выбирать оптимальное лечение, в основе которого лежат оценка риска развития осложнений, а также целевой подход к назначению инвазивных процедур. В ходе создания таких критериев больные с ОКС условно разделены на две категории: со стойкой элевацией и без элевации сегмента ST.

Больные со стойкой элевацией сегмента ST (или

впервые возникшей полной блокадой ЛНПГ). У больных этой категории обычно имеется острая тотальная окклюзия одной или нескольких коронарных артерий. Целью лечения является быстрое, полное и стойкое восстановление просвета коронарной артерии при помощи тромболитической терапии (при отсутствии противопоказаний) или первичной ангиопластики (если она технически выполнима).

Больные без элевации сегмента ST с болями в грудной клетке и изменениями на ЭКГ. У больных этой категории имеется острая ишемия миокарда, но не обязателен некроз. При этом часто обнаруживаются стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, а также инверсия, уплощение или «псевдонормализация» зубцов Т. Изменения ЭКГ при ОКС без элевации сегмента ST могут быть неспецифическими или вовсе отсутствовать. В указанную категорию больных могут быть включены также и некоторые больные с указанными изменениями на ЭКГ, но без субъективных симптомов, так называемые случаи безболевой или «немой» ишемии. Таким больным проводятся следующие мероприятия: купирование болевого синдрома, ЭКГ-мониторирование, замер маркеров миокардиального некроза (тропонин и КФК-МВ), а также стандартная незамедлительная терапия.

Фундаментальные исследования показали всю сложность механизмов возникновения и развития ОКС. Установлено, что ОКС возникает вследствие внезапного уменьшения снабжения миокарда кислородом, спровоцированного руптурой атеросклеротической бляшки, сочетающейся с локальным тромбозом, вазоконстрикцией и микроэмболизацией. Оказалось, что атеросклероз не является линейным «механически» развивающимся заболеванием, скорее это заболевание с альтернирующими, чередующимися фазами стабильности и нестабильности. Внезапные и часто непредсказуемые изменения клинической картины связаны с руптурой бляшки. Склонные к руптуре бляшки имеют большую липидную сердцевину, тонкую фиброзную капсулу дезорганизованного кол-

лагена и высокие концентрации тканевого фактора [32]. Липидная сердцевина формирует клеточную массу внутри коллагенового матрикса бляшки.

Руптура атеросклеротической бляшки является основным патофизиологическим механизмом развития ОКС. Данный механизм довольно сложен. Механизм тромбообразования запускается субэндотелиальными составляющими: коллаген, фактор von Willebrand, фибронектин и витронектин. При этом существенную роль играют рецепторы гликопротеина, активация которых приводит к адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Активированные тромбоциты высвобождают тромбосан А2, тромбин, аденозин дифосфат и серотонин, что приводит к дальнейшей активации и агрегации тромбоцитов. В конечный путь агрегации тромбоцитов вовлекается активация рецепторов ГП IIb/IIIa, которые перекрещиваются через фибриногеновые мостики. Агрегированные тромбоциты облегчают превращение протромбина в тромбин, что приводит к усилению тромбообразования, который в свою очередь является потенциальным агонистом дальнейшей активации тромбоцитов. В конце тромб стабилизируется тромбинзависимой конверсией фибриногена в фибрин [40].

После гибели пенистых клеток липидная сердцевина образуется в результате пассивного накопления коллагена, а также коллагена высвобожденного во время активного распада коллагенового матрикса бляшки в присутствии металлопротеиназ. Липидная сердцевина бляшки, склонная к распаду, имеет высокую концентрацию сложных эфиров холестерина с большим пропорциональным количеством полиненасыщенных жирных кислот. Относительно меньшее пропорциональное количество полиненасыщенных жирных кислот выявляется на краю разорванной бляшки по сравнению с ее сердцевиной. Соотношение различных жирных кислот может повлиять на образование и формирование тромба. Руптура бляшки происходит в результате различной комбинации активной и пассивной руптуры, а также в результате эрозии бляшки.

Активная руптура, вероятно, связана с секрецией макрофагами протеолитических ферментов, способствующих ослаблению фиброзной оболочки. Пассивная руптура связана с механическим повреждающим влиянием на «locus minoris» фиброзной оболочки, обычно это самая тонкая область фиброзной оболочки на границе бляшки и интактной сосудистой стенки. Уязвимость бляшки зависит от так называемого «периферического стресса стенки», механического влияния кровотока на бляшку, а также от локализации, размера и состава липидной сердцевины [24].

Наряду с руптурой эрозия бляшки считается одним из ведущих механизмов развития ОКС. Последние исследования показали, что эрозия бляшки как патофизиологический механизм доминирует в 40% случа-

ев внезапной коронарной смерти и в 25% ОИМ, а также в подавляющем большинстве случаев чаще встречается у женщин [15]. Руптура бляшки встречается в 37% случаев у женщин и в 18% у мужчин [10,19]. При возникновении эрозии тромб крепится к поверхности бляшки, а при руптуре тромб устремляется вглубь, вплоть до липидной сердцевины, что сопровождается быстрым ростом самой бляшки.

Ряд исследований показал, что воспалительный ответ на эндотелиальное повреждение играет важную и, возможно, решающую роль в патофизиологии и уязвимости атеросклеротической бляшки. Наличие и уровень воспаления, а также переход к прокоагулянтному состоянию сочетаются с высоким уровнем С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкинов IL-1 и IL-6, ингибитора активатора плазминогена – факторов, напрямую коррелирующих с высоким риском последующих осложнений [42].

Гистологический анализ выявляет большое количество воспалительных клеток в разорванной бляшке, что указывает на четкую причинную взаимосвязь руптуры и воспаления. Так, например, Т-лимфоциты секретируют гамма - интерферон - цитокин, уменьшающий синтез коллагена гладкомышечных клеток [5], а макрофаги секретируют матриксные металлопротеиназы – энзимы, участвующие в распаде коллагена [44]. Как Т-лимфоциты, так и макрофаги ослабляют коллагеновый матрикс и приводят к руптуре бляшки.

Непрямое подтверждение роли воспаления получено из исследований, согласно которым обнаружение тепла, высвобождаемого воспалительными клетками в атеросклеротической бляшке, говорит о ее нестабильности и будущей руптуре [46]. В других исследованиях показано, что при увеличении мягкой липидной сердцевины и уменьшении фиброзной капсулы увеличивается периферический стресс, особенно у «плеча» атеромы, что и приводит к руптуре [35].

Фиброзная капсула состоит главным образом из коллагена I типа и может достаточно эффективно противостоять давлению и растяжению. Два противоположных процесса находятся в постоянном единоросте в фиброзной капсуле: синтез коллагена, модулируемый факторами роста, и деградация коллагена металлопротеиназами, вырабатываемыми активизированными макрофагами. При доминировании процессов деградации коллагена происходит ослабление фиброзной капсулы. К тому же процессы апоптоза гладкомышечных клеток также ослабляют фиброзную капсулу и способствуют ее разрыву [33]. Инфильтрация макрофагами наблюдается исключительно при патологии, причем в нестабильной разорванной бляшке концентрация макрофагов в 6–9 раз больше, чем в стабильной [38]. Можно предположить, что эти клетки продуцируют металлопротеиназу, которая буквально «переваривает» экстрацеллюлярный матрикс. In vivo макрофаги приводят к разрушению коллагена,

полученного из фиброзной капсулы сосудистой стенки человека, а блокаторы металлопротеиназы останавливают этот процесс [33]. Присутствие макрофагов говорит о наличии воспаления, характеризующегося присутствием активированных Т-лимфоцитов на месте разрыва бляшки. Т-лимфоциты высвобождают различные цитокины, которые активируют макрофаги, тем самым способствуя пролиферации гладкомышечных клеток [33]. Кроме того, на краях бляшки обнаруживаются тучные клетки [28]. Неинтимная гиперплазия обнаруживается в 40% образцов, полученных из нестабильной бляшки при прямой атеросклерозии [9]. Неинтимная гиперплазия характеризуется появлением в избытке фиброзной ткани в экстрацеллюлярном матриксе. Такая гиперплазия может быть спровоцирована клеточными, гладкомышечными, а также тромботическими факторами роста.

Тромб образуется на месте руптуры или эрозии бляшки, что приводит к быстрому нарастанию локального стеноза и окклюзий просвета сосуда. Насыщенная липидами сердцевина «оголяется» при руптуре бляшки, при этом она крайне тромбогенна и содержит большую концентрацию тканевого фактора, чем другие компоненты бляшки [49]. Имеется жесткая корреляция между активностью тканевого фактора и наличием макрофагов [38]. Системная прокоагулянтная активность моноцитов резко, «драматично» усиливается при ОКС. В патологический процесс образования тромба вовлекаются инфекция, а также системные факторы гиперкоагуляции: гиперхолестеринемия, фибриноген, ослабленный фибринолиз. Спонтанным тромбозом объясняются преходящие эпизоды окклюзии – субокклюзии тромбированного сосуда, что сопровождается соответствующими изменениями клинических симптомов и ЭКГ картины. Тромб на месте руптуры может подвергнуться распаду. Фрагменты распавшегося тромба мигрируют по току крови и закупоривают артериолы и капилляры. Эти микроэмболии приводят к эмболизации, «малым инфарктам» при ангиографически документированном отсутствии окклюзии крупной эпикардиальной коронарной артерии.

Богатая элементами тромба бляшка высвобождает серотонин и тромбоксан A₂ – мощные вазоконстрикторы [54], что вызывает локальную или микроциркуляторную вазоконстрикцию. Вазоконстрикция является доминирующим фактором развития вариантной стенокардии Prinzmetal, которая характеризуется преходящим резким спазмом сегмента крупной эпикардиальной коронарной артерии, которому не предшествует увеличение потребности миокарда в кислороде.

Исследование больных с ОКС выявило широкий спектр изменений миокарда в бассейне пораженной артерии: от интактного миокарда до различных степеней некроза. Иногда наблюдается несколько фокусных участков клеточного некроза в бассейне пораженной артерии, что объясняется неоднократными эпизо-

дами тромбозомболизации [18]. Такие небольшие некротические изменения обычно не влияют на спектр КФК или МВ-КФК. В отличие от них сердечные тропонины Т и I намного более информативные маркеры некроза и с успехом применяются в диагностике ОКС. Повышенный уровень сердечных тропонинов при нормальном МВ-КФК говорит о минимальном миокардиальном повреждении.

Повышенный уровень сердечных тропонинов должен настораживать клинициста, ибо он часто сопровождается плохим прогнозом ОКС.

ОКС характеризуется широким диапазоном патологических симптомов. Выделяют несколько основных клинических проявлений ОКС: ангинозный приступ, возникший в покое и длящийся более 20 минут, впервые возникшая сильная стенокардия (de novo) – III функциональный класс по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества и «дестабилизация» стабильной стенокардии (crescendo) [47]. Длительная боль встречается в 80% случаев, тогда как de novo – в 20% [51].

Следует учесть, что при ОКС атипичная клиническая картина не есть исключение, особенно у молодых (25–40 лет), лиц старше 75 лет, диабетиков и у женщин. Наиболее известны следующие атипичные проявления ОКС: боль, чаще возникающая в покое, колющие боли в груди, эпигастральные боли, диспепсические явления, «плевритоподобные» боли, усиливающаяся одышка. Кроме того, вариантная стенокардия (одно из проявлений НС) очень часто не распознается клинически. В крупном мультицентровом исследовании Chest Pain достоверная ишемия миокарда была выявлена в 22% случаев больных, поступивших в БИТ с жалобами на колющие боли в груди, в 13% случаев – у больных с «плевритоподобными» болями и в 7% – у больных, у которых боль усиливалась при пальпации [31].

Целью физического обследования является в первую очередь исключение внесердечных причин боли в грудной клетке (плеврит, пневмоторакс, миозит, воспалительные заболевания костно-мышечного аппарата, травмы грудной клетки и др.). При физикальном обследовании следует выявлять заболевания сердца, не связанные с поражением коронарных артерий (перикардит, пороки сердца), а также оценить стабильность гемодинамики и тяжесть недостаточности кровообращения.

В идеале ЭКГ следует проводить при возникновении боли и сравнивать с ЭКГ без симптоматики. Такое сравнение имеет большую информативную ценность, особенно у больных с сопутствующей гипертрофией левого желудочка и с ИМ в анамнезе [20, 31]. Наличие зубца Q, предшествующего ИМ, свидетельствует о выраженном коронарном атеросклерозе, но никак не может говорить об острой коронарной неста-

бильности. В отличие от зубца Q изменения сегмента ST и зубца T значительно более информативны [21]. Депрессия сегмента ST более 1 мм в двух и более смежных отведениях, сочетающаяся с клиническими проявлениями, с высокой степенью вероятности говорит об острой коронарной нестабильности.

То же можно сказать и об инверсии зубца T с высоким зубцом R, хотя данный показатель менее информативен, чем депрессия сегмента ST. Глубокая симметричная инверсия зубца T в передних грудных отведениях обычно связана со значительным стенозом проксимального отдела переднениходящей ветви левой коронарной артерии. Наконец, наименее информативны неглубокая (менее 1 мм) депрессия сегмента ST и небольшая инверсия зубца T. В крупном исследовании Chest Pain у таких больных диагноз ИС вовсе отрицался [30,31]. Для ОКС характерны преходящие нарушения проводимости в виде блокад НПГ. При атипичной клинике ЭКГ иногда позволяет выявить признаки, характерные для перикардита, эмболии легочной артерии и кардиомиопатии.

Следует заметить, что «нормальная» ЭКГ отнюдь не отрицает наличия ОКС. Примерно у 5% больных, поступивших в БИТ с такой ЭКГ, диагностируется ИМ или ОКС [36]. Как бы то ни было «нормальная» ЭКГ, зарегистрированная во время болевого приступа, должна настроить клинициста на поиск другой, возможно неишемической причины данных жалоб.

Длительная элевация сегмента ST говорит о трансмуральной ишемии миокарда вследствие коронарной окклюзии. Преходящая элевация сегмента ST часто наблюдается при ОКС, и в частности при стенокардии Prinzmetal.

Таким образом, у больных с подозрением на ОКС следует зарегистрировать ЭКГ в покое и начать длительное многоканальное мониторирование сегмента ST. Если мониторирование по каким-либо причинам невыполнимо, то необходима частая регистрация ЭКГ.

Сердечные тропонины T или I наиболее чувствительные и специфические маркеры миокардиального некроза, своей информативностью превосходящие КФК и его изоэнзим МВ-КФК. Известны ложноположительные результаты МВ-КФК при мышечной травме. Тропоновый комплекс сформирован тремя различными по структуре белками (тропоны I, C и T). Тропоновый комплекс расположен на тонком филаменте сократительного аппарата скелетной и миокардиальной ткани, регулирующего кальцийзависимое взаимодействие миозина и актина. Сердечные изоформы всех трех тропонов расщепляются различными генами с соответствующей аминокислотной последовательностью, которые могут быть выявлены моноклональными антителами [17].

Сердечные тропонины T и I расположены исключительно в сердечных миоцитах, и, таким образом, их

выявление говорит с высочайшей точностью о миокардиальном некрозе [16,34]. Благодаря своей поистине выдающейся информативности эти маркеры признаны золотым стандартом выявления миокардиального некроза [48]. У больных с ОИМ тропонин начинает повышаться с 3–4 часа вследствие его высвобождения из цитосольного бассейна. Элевированный уровень тропонов сохраняется вплоть до двух недель, благодаря протеолизису сократительного аппарата. Тропоновый анализ позволяет выявить миокардиальный некроз приблизительно в одной трети случаев у больных с ОКС, у которых МВ-КФК оказался в пределах нормы.

Следует помнить, что и другие опасные для жизни нозологии, сопровождающиеся болями в грудной клетке (тромбоз легочной артерии и расслаивающаяся аневризма аорты), также могут провоцировать повышение уровня тропонов, что обязательно должно учитываться при проведении дифференциальной диагностики.

Кроме того, высокий уровень тропонина может регистрироваться при тяжелых формах сердечной недостаточности, миокардитах и при применении некоторых кардиотоксичных химиопрепаратов [25]. Данный феномен говорит не о ложной позитивности теста, а о высокой чувствительности маркера. Ложнопозитивный тест тропонина T регистрировался при некоторых формах скелетной миопатии и хронической почечной недостаточности, а ложнопозитивный тест тропонина I – при некоторых иммунных пробках [23,29,37,45,55].

Проведение только одного тропонового теста при поступлении больного в БИТ часто бывает недостаточным. В 10–15% случаев при повторном анализе выявляются высокие цифры тропонина. Именно поэтому рекомендуется проводить тропоновый анализ как при поступлении в БИТ, так и через 6–12 часов (при отрицательном результате), а также спустя такой же промежуток времени после каждого сильного «подозрительного» приступа болей в грудной клетке. Если же после ангинозного приступа прошло более 12 часов, повторный тропоновый тест можно не проводить.

Следует также учитывать, что после некроза сердечной мышцы повышение концентрации различных маркеров в сыворотке крови происходит не одновременно. Так, наиболее ранним маркером некроза миокарда является миоглобин, а концентрации МВ-КФК и тропонина увеличиваются несколько позже. Кроме того, тропонины остаются повышенными в течение 1–2 недель, что затрудняет диагностику повторного некроза миокарда у больных, недавно перенесших ИМ.

Соответственно, при подозрении на ОКС тропонины T и I должны быть определены в момент поступления в стационар и повторно измерены через 6–12 часов наблюдения, а также после каждого болевого

приступа. Миоглобин и/или МВ-КФК следует определять при недавнем (менее шести часов) появлении

симптомов и у пациентов, а тропонин – у недавно (менее двух недель назад) перенесших ИМ.

Поступила 15.10.03

Սուր պսակային համախտանիշ. էթիոպաթոֆիզիոլոգիան և ախտորոշումը

Կ. Գ. Ադամյան, Ա. Վ. Աստվատրյան

Աշխատանքում ներկայացված են սրտի իշեմիկ հիվանդության պատմությունը, սուր պսակային սինդրոմի հասկացությունը, ֆիզիոպաթոլոգիան և ախտորոշումը: Վերջին տարիների ընթացքում նկատվում է զգալի առաջխաղացում այս հիվանդության ֆիզիոպաթոլոգիայի բացահայտման և բուժման մեջ: Պարզվել է, որ սուր պսակային համախտանիշը և սրտամկանի սուր ինֆարկտը ունեն մույն ամատո-

միական սուբստրատը: Առաջարկված են կլինիկական չափանիշներ, որոնք թույլ են տալիս բժշկին արագ կողմնորոշվել: Այս պայմաններում անհրաժեշտ է նվազեցնել իշեմիայի երևույթները, անցկացնել մի շարք էՍԳ հետազոտումներ, սրտամկանի նեկրոզի ցուցանիշների ստուգում և, ախտորոշումը հաստատելու դեպքում, սկսել բուժումը:

Acute coronary syndrome. Etiopathophysiology and diagnostics

K.G. Adamian, A.V. Astvatsatryan

The history of coronary artery disease, the definition, physiopathology and diagnosis of acute coronary syndrome are presented in this article. In the recent years its physiopathology has been clarified and there have been major advances in its management. It is now apparent that the acute coronary syndrome, namely unstable angina and evolving myocardial infarction share a common anatomical substrate. Clinical criteria have been developed to al-

low the clinician to make timely decisions and to choose the best treatment based on risk stratification. The strategy is to alleviate ischemia and symptoms, to observe the patient using serial electrocardiograms, repeat measurements of markers of myocardial necrosis (troponin and CK-MB), and to initiate the appropriate therapy, after the diagnosis is confirmed.

Литература

1. Демографический ежегодник Российской Федерации, 1995. Госкомстат России. М., 1996.
2. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.С. и др. Тер. архив, 1997, 1, с. 12.
3. Российский статистический ежегодник: Статистический сборник. Офиц. изд. Госкомстат России. М., 1996.
4. Харченко В.И., Лисицын Ю.П., Иофина О.Б. и др. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата России и Минздрава РФ. Тер. архив, 1998, 12, с. 54.
5. Amento E.P., Ehsani N., Palmer H., Libby P. Arteriosclerosis, 1991, 11: 1223.
6. American Heart Association. 1999 heart and stroke statistical update. Dallas, 1998.
7. American Heart Association. Heart and stroke facts: 1997 statistical update. Dallas, Texas: National Center, 1997, AHA publication no. 33-0524.
8. Anderson J.L., Kochanek K.D., Murphy S.L. Report of final mortality statistics, 1995. Hyattsville, Maryland:

- US Department of Health and Human Services, CDC, National Center For Health Statistics, 1997. Mortality vital statistics report, 45, 1, suppl. 2.
9. *Arbustini E., Morbini P., De Servi S. et al. G. Ital. Cardiol.*, 1996, 26: 623.
10. *Arbustini E.D.B.B., Morbini P., Burke A.P. et al. Heart*, 1999, 82: 269.
11. *Battler A. Eur. Heart J.*, 2002, 23: 1190.
12. *Bender B., Wineski A., Jiles R. et al. Physician Advice and Individual Behaviors About Cardiovascular Disease Risk reduction – seven states and Puerto Rico, 1997. MMWR*, February 5, 1999; 48; 4: 74.
13. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36: 970.
14. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. Circulation*, 2000, 102: 1193.
15. *Burke A.P.F.A., Tang A.L. N. Engl. J. Med.*, 1997, 336: 1276.
16. *Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. et al. N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1879.
17. *Davies E., Gawad Y., Takashi M. J. Clin. Biochem.*, 1997, 30: 479.
18. *Falk E., Shah P., Fuster V. Circulation*, 1995, 92: 657.
19. *Farb A.B.A., Tang A.L. Circulation*, 1996, 93: 1354.
20. *Fesmire F.M., Percy R.F., Bardoner J.B. et al. Ann. Emerg. Med.*, 1998, 31: 31.
21. *Fisch C. The clinical ECG; sensitivity and specificity. Elsevier*, 1997.
22. *Fox K., Goodman S., Klein W. et al. Eur. Heart J.*, 2002, 23: 1177.
23. *Frankel W.L., Herold D.A., Ziegler W., Fitzgerald R.L. Am. J. Clin. Pathol.*, 1996, 106: 118.
24. *Fuster V. Circulation*, 1994, 90: 2126.
25. *Giannitsis E., Muller-Bardor. M., Kurowski V. et al. Circulation*, 2000, 102: 211.
26. *Gillum B.S. Graves E.J., Wood E. National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1995. Hyattsville MD, MD: US Department of Health and Human Service, CDC, National Center for Health Statistics, 1998; DHHS publication no. (PHS) 98-1794. (Vital and health statistics; series 13, no. 133).*
27. *Hall R. Heart*, 2001, 85: 132.
28. *Kaartinen M., van der Wal A., van der Loos C. J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32: 606.
29. *Labugger R., Organ L., Collier C. et al. Circulation*, 2000; 102: 1221.
30. *Lee T., Cook E., Weisberg M. J. Gen. Intern. Med.*, 1990, 5: 381.
31. *Lee T.H., Cook E.F., Weisberg M. et al. Arch. Intern. Med.*, 1985; 145: 65.
32. *Libby P. Circulation*, 2001, 104: 365.
33. *Libby P. Circulation*, 1995, 91: 2844.
34. *Lindahl B., Diderholm E., Lagerqvist B. et al. J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38: 979.
35. *MacIsaac A.I., Thomas J.D., Topol E.J. J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 22: 128.
36. *McCarthy B.D., Wong J.B., Selker H.P. J. Gen. Intern. Med.*, 1990, 5: 365.
37. *McLaurin M.D., Apple F.S., Voss E.M. et al. Clin. Chem.*, 1997, 43: 976.
38. *Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Circulation*, 1994, 90: 775.
39. *Mortality Patterns – Preliminary Data, United States, 1996. MMWR* 1997;46(40): 941.
40. *Moustapha A., Anderson H.V. J. Invasive Cardiol.*, 2003, 15(2):71.
41. *NCHS. Health United States, 1995. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Service, CDC, National Center for Health Statistics, May 1996; DHHS publication no. (PHS) 96-1232.*
42. *Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Circulation*, 2000, 101:1767.
43. *Schwartz P.J., Breithardt G., Howard A.J. et al. Eur. Heart J.*, 1999, 20: 1152.
44. *Shah P.K., Falk E., Badimon J. et al. Circulation*, 1995, 92: 1565.
45. *Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. Circulation*, 1997, 95: 163.
46. *Stefanadis C., Diamantopoulos L., Vlachopoulos C. et al. Circulation*, 1999, 99:1965.
47. *Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J.*, 2002, 23, 1809.
48. *Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1406.
49. *Toschi V.G.R., Lettino M., Fallon J.T. Circulation*, 1997, 95: 594.
50. *Trends in Ischemic Heart Disease Deaths – United States, 1990-1994. MMWR*, February 21, 1997, 46, 7, 146.
51. *van Domburg R.T., van Miltenburg-van Zijl A.J., Veerhoek R.J., Simoons M.L. J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31:1534.
52. *Ventura S.J., Peters K.D., Martin J.A. et al. Births and deaths: United States, 1996. Hyattsville, Maryland: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center For Health Statistics, 1997. Monthly vital statistics report; 46(1), Suppl. 2.*
53. *Verstraete M., Prentice C.R., Samama M., Verhaeghe R. A. Chest*, 2000, 117: 1755.
54. *Willerson J., Golino P.E.J., Campbell W., Buja M. Circulation*, 1989, 80: 198.
55. *Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al. Clin. Chem.*, 1999, 45: 1104.