

**С.П.Боткин**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# **КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

**10**

**2002**



1. По результатам ультразвуковой остеоденситометрии снижение ПКТ диагностировалось у 78% пациентов с ХОБЛ. Преклинический ОП (остеопения) имел место у 51,5% больных, а клинически выраженный ОП — у 16,8%. Частота выявления ОП являлась более высокой при ЭЛ, чем при ХОБ. Степень снижения костной плотности в значительной мере определялась выраженностью бронхиальной обструкции.

2. Анализ маркеров костного метаболизма позволил установить несколько вариантов нарушений костного ремоделирования. Усиление костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании встречалось у 73,6% больных, усиление процессов резорбции и формирования — у 15,8%, интенсификация резорбции и ослабление костного формирования — у 10,5%.

3. ИМТ является дополнительным маркером остеопенического синдрома при ХОБЛ, что подтверждается тесными корреляционными связями между данным показателем и ПКТ.

4. Наличие тесных корреляционных отношений между провоспалительными цитокинами, костной плотностью и маркерами костного метаболизма у больных ХОБЛ подчеркивает значительную роль цитокиноопосредованных механизмов в патогенезе пульмоногенных остеопений.

1. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: 1998.
2. Vagne P. J. Chronic obstructive lung disease. N. Engl. J. Med. 2000; 4: 269—281.
3. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. Л. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: 1997.
4. Гельер Б. И., Кочеткова Е. А., Невзорова Е. А. и др. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз. Тер. арх. 2000; 11: 74—77.
5. Насонов Е. Л., Гукасян Д. А., Насонова М. Б. Иммунология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные. Остеопороз и остеопатии. 2000; 2: 4—7.
6. Siafakas N. M., Vermeire P., Pride N. B. Optimal assesment and management of chronicobstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398—1420.
7. Looker A. S., Bauer D. C., Chesnut III C. H. et al. Clinical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporot. Int. 2000; 11: 407—410.
8. Smith B. J., Phillips P. J., Heller R. F. Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. Respirology 1999; 4: 101—109.
9. Долгов В. В., Ермакова И. П. Лабораторная диагностика обмена костной ткани. Основные компоненты костной ткани. Остеопороз и остеопатии 2000; 4: 29—39.
10. Риггз Б. Л., Мелтон Л. Д. III. Остеопороз. СПб, 2000.
11. Engelen M. P., Schols A. M., Doel J. D. et al. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutation levels in patients with emphysema. Am. J. Respir. Cell.Mol. Biol. 2000; 22 (1): 26—33.
12. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6, and TNF-alpha. Calcif. Tissue Int. 1999; 64: 1—7.
13. Ershler W. B., Harman S. M., Keller E. T. Immunologic aspects of osteoporosis. Dev. Comp. Immunol. 1997; 21: 487—499.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.831-005.4+616.5+616.151.511-008.6.-092-078.33

## РАСТВОРИМАЯ СОСУДИСТАЯ МОЛЕКУЛА АДГЕЗИИ-1 ПРИ СИНДРОМЕ СНЕДДОНА: КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л. А. Калашникова, Е. Н. Александрова, М. Ю. Самсонов, Л. А. Добрынина, А. А. Новиков, М. К. Амировя, Е. Л. Насонов

НИИ неврологии РАМН\*, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

*Цель исследования — изучить клиническое значение растворимой сосудистой молекулы адгезии-1 (pVCAM-1) при синдроме Снеддона (СС).*

*Сывороточный уровень pVCAM-1 исследовали иммуноферментным методом ("R&D", США) у 48 пациентов с СС.*

*Увеличение концентрации pVCAM-1 в сыворотке было обнаружено у 62,6% пациентов с СС и ассоциировалось с внемозговыми тромбозами, но не с тяжестью поражения сосудов мозга. У пациентов с увеличением базального уровня pVCAM-1 отмечена более высокая частота летальных исходов в течение 2 лет проспективного наблюдения, чем у пациентов с нормальным уровнем pVCAM-1.*

*Развитие патологического процесса при СС ассоциируется с увеличением концентрации pVCAM-1 и может служить дополнительным лабораторным показателем развития внемозговых тромботических нарушений и маркером неблагоприятного прогноза.*

*Ключевые слова: синдром Снеддона, сосудистая молекула адгезии-1, антифосфолипидные антитела*

*Clinical significance of a soluble vascular adhesion-1 molecule (pVCAM-1) in Sneddon's syndrome (SS) was studied in 48 SS patients by examination of serum pVCAM-1 level using enzyme immunoassay (R&D, USA). High serum concentration of pVCAM-1 registered in 62,6% of SS patients was associated with extracerebral thromboses, not with severity of cerebral vessel damage. Lethal outcomes for 2 years of follow-up occurred more frequently in patients with a high basal level of pVCAM-1 than in patients with normal level. Thus, development of the pathological process in SS is associated with elevated concentration of serum pVCAM-1 and may serve an additional laboratory indicator of developing extrabrain thrombotic disorders and marker of unfavourable prognosis.*

*Key words: Sneddon's syndrome, vascular adhesion-1 molecule, antiphospholipid antibodies*

\* 123367 Россия, Москва, Волоколамское ш., 80.

Синдром Снеддона (СС) — это симптомокомплекс, включающий цереброваскулярные нарушения ишемического характера и распространенное ливедо (livedo reticularis) на коже в отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани [1, 2]. Часто наблюдаются невынашивание беременности, венозные и артериальные тромбозы различной локализации, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, анемия и другие проявления, а в сыворотках обнаруживаются антитела к фосфолипидам (АФЛ) [3—5]. Это дало основание предположить, что СС является своеобразным вариантом первичного антифосфолипидного синдрома (ПАФС) [3, 4], а механизмы развития тромбозов не только при ПАФС, но и при СС связаны с гиперпродукцией АФЛ.

Механизмы, лежащие в основе АФЛ-индуцированной гиперкоагуляции, весьма разнообразные. АФЛ распознают антигенные детерминанты не самих фосфолипидов (ФЛ), а фосфолипидсвязывающих белков, в первую очередь естественного антикоагулянтного белка  $\beta_2$ -гликопротеина I ( $\beta$ -ГПИ), и обладают способностью индуцировать  $\beta_2$ -ГПИ-зависимую активацию эндотелиальных клеток (ЭК) сосудистой стенки, тромбоцитов, моноцитов [6—8]. В свою очередь активация ЭК сопровождается гиперэкспрессией клеточных молекул адгезии (КМА), в частности сосудистой клеточной молекулы адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule-1 — VCAM-1) [9—13]. Напомним, что VCAM-1 относится к "суперсемейству" иммуноглобулинов (Ig), по структуре является трансмембранным гликопротеином I типа и имеет молекулярную массу 100—110 кДа. Примечательно, что индукторами экспрессии VCAM-1 на ЭК могут быть не только провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерферон- $\gamma$ ), но и АФЛ [14—16]. Прогресс в изучении клинического и патогенетического значения КМА в целом и VCAM-1 в частности во многом обусловлен открытием растворимых изоформ КМА (pKMA) и разработкой методов их определения в биологических жидкостях [16, 17]. Повышение концентрации pKMA в сыворотке наблюдается при многих воспалительных аутоиммунных, инфекционных, опухолевых заболеваниях, атеросклеротическом поражении сосудов, системных васкулитах [18—20]. Однако данные, касающиеся клинического значения pKMA при ПАФС и вторичном АФС (ВАФС) у больных системной красной волчанкой, немногочисленные и противоречивые [14], а при СС, который, как и ПАФС, может быть связан с синтезом АФЛ, но имеет отличительные клинические особенности, отсутствуют. Это и послужило основанием для данного исследования.

## Материал и методы

Обследовано 48 больных с СС (8 мужчин, 40 женщин, средний возраст  $45,2 \pm 10,3$  года), основные клинические проявления у которых суммированы в табл. 1. Тяжесть сосудистого поражения головного мозга оценивали на основании клинических данных и результатов магнитно-резонансной или компьютерной томографии. При выявлении 3 инфарктов и более среднего/большого размеров или выраженного расширения корковых борозд (изолированного или в сочетании с инфарктом мозга), клинически проявлявшегося деменцией, поражение мозга условно считалось тяжелым. Большую часть боль-

Таблица 1. Клинические проявления у 48 больных СС

Клиническое проявление	Число больных	
	абс.	%
Цереброваскулярные нарушения	48	100
в том числе:		
ишемический инсульт	39	81
преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК)	39	81
Распространенное ливедо	48	100
Головная боль	34	71
Эпилептические припадки	15	31
Деменция различной тяжести	17	35
Артериальная гипертония	30	62
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	15	31
Поражение почек	18	38
Поражение клапанов сердца (по данным ЭхоКг)	32	67
Внутриутробная гибель плода/спонтанный аборт	23/32	72
Периферические венозные тромбозы	8	17
Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)	2	4
Тромбоцитопения менее 150 тыс.	5	10

ных с СС (41 пациента) наблюдали в динамике в среднем на протяжении 2 лет.

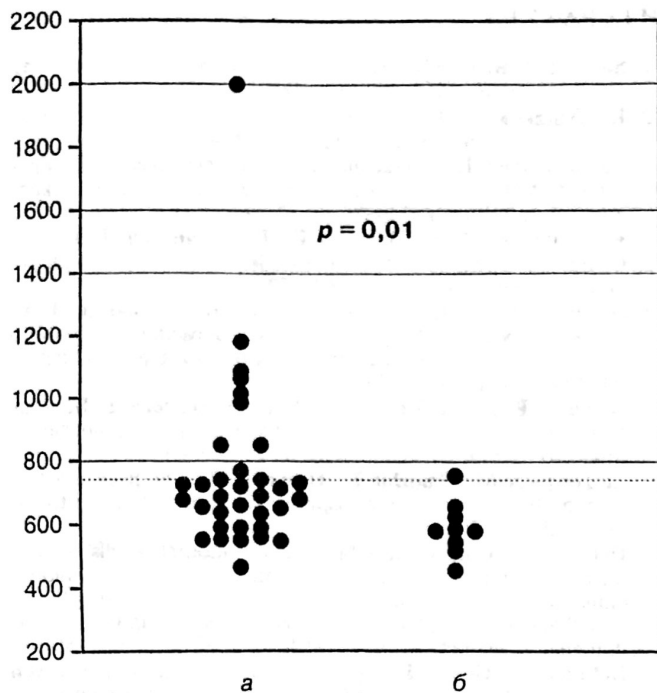
Растворимую VCAM-1 (pVCAM-1) определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с использованием коммерческих наборов ("R&D Systems", США) согласно инструкции фирмы-изготовителя. Контрольную группу составили 18 здоровых доноров. Антитела к кардиолипину (АКЛ) IgG- и IgM-изотипов определяли ИФМ, описанным нами ранее [21]. Концентрацию IgG- и IgM-АКЛ выражали в международных стандартных единицах GPL и MPL. Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяли по удлинению времени свертывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах, с подтверждением в тестах смешивания с плазмой донора и тестах нейтрализации ФЛ. 15 больных были стойко позитивными по АФЛ (АКЛ и/или ВА), у 21 больного повышение АФЛ выявлялось непостоянно, 12 больных были АФЛ-негативными. Определение pVCAM-1 и АФЛ во всех случаях проводили вне острого периода инсульта.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika, а также методов параметрического и не параметрического анализа ( $t$ -критерий Стьюдента,  $U$ -тест Манна—Уитни, метод Крускалла—Уолиса). Статистически достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты определения концентрации pVCAM-1 в сыворотке крови больных с СС и доноров представлены на рисунке. Средний уровень pVCAM-1 у больных с СС (750 нг/мл) был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у доноров (958 нг/мл). Верхняя граница нормальной концентрации pVCAM-1 составила 664 нг/мл ( $M + 1 SD$ ), что соответствует данным фирмы-изготовителя. Повышение уровня pVCAM-1 отмечено у 30 (62,6%) пациентов с СС.

В зависимости от уровня pVCAM-1 пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 18 пациентов, имеющих нормальный (менее 664 нг/мл), а во 2-ю — 30 пациентов с повышенным (более 664 нг/мл) уровнем pVCAM-1 (табл. 2 и 3). Как видно из табл. 2, статистически достоверные различия по основным клиническим и лабораторным параметрам в сравниваемых группах пациен-



Уровень рVCSAM (по оси ординат, в нг/мл) у 48 больных с СС (а) и у 8 здоровых доноров (б).

Горизонтальная линия показывает средний уровень.

тов отмечены не были. Кроме того, не выявлены статистически достоверные различия по среднему уровню рVCSAM-1 у пациентов с тяжелым ( $n = 20$ ;  $719 \pm 166,7$  нг/мл) и менее тяжелым ( $n = 28$ ;  $771,7 \pm 283,9$  нг/мл) поражением головного мозга ( $p < 0,05$ ). Таким образом, при СС уровень рVCSAM-1 не отражает тяжесть цереброваскулярных нарушений.

Внецеребральные клинические проявления, связанные с тромбозами, чаще наблюдались у пациентов с повышенным, чем с нормальным уровнем рVCSAM-1 (см. табл. 3). Хотя эти различия были статистически недостоверными, обращает на себя внимание тот факт, что ТЭЛА и периферические венозные тромбозы наблюдались почти исключи-

Таблица 2. Сравнительная характеристика цереброваскулярных нарушений у больных с СС с нормальным (1-я группа) и повышенным (2-я группа) уровнем рVCSAM-1

Показатель	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 30)
Пол:		
женщины	13 (72)	27 (90)
мужчины	5 (28)	3 (10)
Возраст, годы	$47,6 \pm 10,0$	$43,4 \pm 10,4$
Длительность заболевания, годы	$10,2 \pm 6,0$	$10,7 \pm 8,1$
Нарушение мозгового кровообращения (НМК)	16 (89)	23 (77)
Повторные НМК	11 (61)	15 (50)
ПНМК	16 (89)	23 (77)
Тяжелое поражение мозга	8 (45)	12 (40)
Деменция	7 (39)	10 (33)
Эпилептический синдром	4 (22)	11 (36)
Хорея в анамнезе	4 (22)	5 (16)

Примечание. Здесь и в табл. 3: различия недостоверны. Здесь и в табл. 3, 4: в скобках — проценты.

Таблица 3. Сравнительная характеристика внемозговых проявлений у больных с СС с нормальным (1-я группа) и повышенным (2-я группа) уровнем рVCSAM-1

Проявление	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 30)
ТЭЛА	0	2 (7)
Периферические венозные тромбозы	1 (6)	7 (23)
ИБС	5 (28)	11 (36)
Поражение почек	6 (33)	12 (40)
Изменение клапанов сердца (ЭхоКг)	12 (67)	22 (71)
Невынашивание беременности	8/11 (72)	15/20 (75)
Тромбоцитопения менее 150 тыс.	2 (11)	5 (16)
Повышение уровня АФЛ (АКЛ и/или ВА)	13 (72)	23 (80)

тельно у пациентов с повышенным уровнем рVCSAM-1. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что существенное повышение уровня рVCSAM-1 (более  $729$  нг/мл,  $M + 2SD$ ) достоверно чаще ( $p < 0,024$ ) наблюдалось у пациентов с признаками поражения почек (59%), чем без таковых (26%).

Различия по частоте обнаружения АФЛ (АКЛ и/или ВА) в сравниваемых группах не отмечены (см. табл. 3). Средний уровень рVCSAM-1 был выше у пациентов со стойким повышением АФЛ ( $n = 15$ ;  $861 \pm 364,1$  нг/мл), чем при их периодическом обнаружении ( $n = 21$ ;  $703,2 \pm 134,8$  нг/мл) и особенно при отсутствии ( $n = 12$ ;  $692,1 \pm 149,3$  нг/мл). Средняя концентрация рVCSAM-1 была выше у пациентов с высокопозитивными значениями уровня (более 40 GPL) IgG АКЛ ( $977,5 \pm 475,1$  нг/мл), чем у пациентов с АКЛ ниже 40 GPL ( $704,3 \pm 130,0$  нг/мл). Однако эти различия были статистически недостоверными ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Данные, касающиеся прогностического значения рVCSAM-1, суммированы в табл. 4. За время наблюдения 6 из 25 больных с исходно повышенным уровнем рVCSAM-1 погибли в связи с развитием сосудистых катастроф или прогрессированием сердечной недостаточности. Из 16 больных с нормальным уровнем рVCSAM-1 летальный исход имел место только у 1 пациента. При этом достоверная связь между особенностями антикоагулянтной терапии (прием аспирина и непрямых антикоагулянтов) и исходом у пациентов с СС не отмечена.

Увеличение концентрации рVCSAM-1 выявлено более чем у половины пациентов с СС, что позволяет обсуждать роль активации ЭК в развитии сосудистых осложнений при этом заболевании. Один из механизмов увеличения синтеза рVCSAM-1 мо-

Таблица 4. Частота летальных исходов у пациентов с СС с нормальным (1-я группа) и повышенным (2-я группа) базальным уровнем рVCSAM-1

Показатель	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 25)
Длительность проспективного наблюдения после исследования рVCSAM-1, годы	$1,8 \pm 0,58$	$1,7 \pm 0,4$
НМК за время наблюдения	2 (13)	4 (16)
Летальный исход за время наблюдения	1 (7)	6 (24)



жет быть связан с синтезом АФЛ [9–12]. По нашим данным, АФЛ были обнаружены у 23 (77%) из 30 больных с СС с повышенным уровнем рVCAM-1. Косвенным подтверждением роли АФЛ в индукции рVCAM-1 является тенденция к более высокой концентрации рVCAM-1 у пациентов, имеющих устойчивое и существенное (более 40 GPL) повышение уровня АФЛ, чем у пациентов без АФЛ. При этом повышение содержания рVCAM-1 не было связано с возрастом пациентов. Очевидно, что при СС увеличение концентрации рVCAM-1 в большей степени отражает системную, чем локальную (церебральные артерии) активацию ЭК. Об этом, с одной стороны, свидетельствует отсутствие связи между уровнем рVCAM-1 и тяжестью цереброваскулярных нарушений, а с другой стороны, определенная тенденция к большей частоте системных тромботических осложнений у пациентов с СС, имеющих повышенный уровень рVCAM-1. Это несколько отличается от данных G. Kaplanski и соавт. [14], которые отметили, что при ПАФС (но не при ВАФС) уровень рVCAM-1 выше у больных с ишемическим поражением мозга, чем без него. Очевидно, что при СС такая закономерность не могла быть обнаружена, так как цереброваскулярные нарушения имеются у всех пациентов, страдающих этим заболеванием. Кроме того, в нашем предыдущем исследовании было установлено, что у больных ПАФС (и ВАФС) с развитием ишемического поражения головного мозга коррелирует уровень не рVCAM-1, а другой молекулы адгезии — рР-селектина. Можно также предположить, что из системных тромботических осложнений, наблюдаемых при СС, повышение уровня рVCAM-1 особенно тесно связано с тромботической микроангиопатией почек. На это указывает тот факт, что при СС существенное увеличение содержания рVCAM-1 чаще наблюдалось именно у пациентов с лабораторными признаками (протеинурия) поражения почек. Сходные данные получены G. Kaplanski и соавт. [14] у пациентов с ПАФС.

Большая частота летальных исходов среди больных с СС с повышенным, чем с нормальным уровнем рVCAM-1, выявленная в процессе 2-летнего проспективного наблюдения, позволяет рассматривать увеличение концентрации рVCAM-1 как маркер неблагоприятного прогноза. По данным литературы, увеличение содержания рVCAM-1 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с нестабильной стенокардией [22]. При этом важно отметить, что частота летальных исходов не зависела от возраста пациентов, профилактического приема аспирина и непрямых антикоагулянтов. Очевидно, что возможность использования рVCAM-1 для оценки прогноза при СС имеет очень важное клиническое значение и требует подтверждения на большем клиническом материале.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Sneddon I. B.** Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77: 180–185.
2. **Калашникова Л. А.** Сосудистое поражение мозга у больных с livedo reticularis. *Клин. мед.* 1986; 9: 48–53.
3. **Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Кушкбаева А. Е., Грачева Л. А.** Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Там же.* 1988; 10: 32–37.
4. **Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Стоянович Л. З.** и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. *Тер. арх.* 1993; 3: 64–70.
5. **Ложникова С. М., Сахарова А. В., Калашникова Л. А., Людковская И. Г.** Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. *Арх. пат.* 1999; 1: 47–52.
6. **Насонов Е. Л., Кобылянский А. Г., Кузнецова Т. В.** и др. Современные представления о патогенезе антифосфолипидного синдрома. *Клин. мед.* 1998; 9: 9–15.
7. **Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M.** et al. Role of beta2-glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus* 1995; 4: 179–186.
8. **Del Papa N., Guidali L., Sala A.** et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies Human polyclonal and monoclonal anti- $\beta_2$ glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent  $\beta_2$ glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 551–561.
9. **Del Papa N., Guidali L., Spatola L.** et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-EC antibodies:  $\beta_2$ glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induced the expression of adhesion molecules. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995; 13: 179–185.
10. **Pierangeli S. S., Gharavi A., Harris E. N.** Experimental thrombosis and antiphospholipid antibodies: new insights. *J. Autoimmun.* 2000; 15: 241–247.
11. **Simantov R., Lo S. K., Gharavi A.** et al. Antiphospholipid antibodies activate vascular endothelial cells. *Zupus* 1996; 5: 440–441.
12. **Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П.** Васкулиты и васкулопатии. Ярославль; 1999.
13. **Gearing A. J. H., Hemingway I., Pigott R.** et al. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992; 667: 324–331.
14. **Kaplanski G., Cacoub P., Farnarier C.** et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome. *Arthr. and Rheum.* 2000; 43: 55–64.
15. **Malik A. B., Siu K.** Lo Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48: 213–229.
16. **Pigott R., Dillon L. P., Hemingway I. H., Gearing A. J. H.** Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultures endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 187: 584–589.
17. **Gearing A. J. H., Newman W.** Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today* 1993; 14: 506–512.
18. **Cohen Tervaert J. W., Kallenberg C. G. M.** Cell adhesion molecules in vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1997; 9: 16–25.
19. **Mojcik C. F., Shevach E. M.** Adhesion molecules. A rheumatologic perspectives. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 991–1004.
20. **Sfikakis P. P., Tsokos G. G.** Lymphocyte adhesion molecules in autoimmune rheumatic disease: basic issue and clinical expectations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995; 13: 763–777.
21. **Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Ковалев В. Ю.** Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин. ревматол.* 1995; 4: 35–39.
22. **Mulvihill N. T., Foley J. B., Murhpy R.** et al. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J. Am. Cardiol.* 2000; 36: 1210–1216.