

ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЗМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЗМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – На підставі вивчення окремих ланок згортальної, протизгортальної систем та фібринолізу оцінили плазмовий гемостаз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з супутніми захворюваннями. У 60 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та АГ, яких поділили на 4 групи залежно від наявності коморбідних станів, оцінювалась система плазмового гемостазу за коагулологічними методами (АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ), рівень ФГ – за допомогою хронометричного методу (за Клауссом), фібринолітичний потенціал – за часом еуглобулінового лізису згустка (ЧЕЛ), хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ), активність плазміногену (ПГ), антикоагулянтна активність за рівнем АТ-III і ПС. Контрольну групу склали 15 хворих на ІХС за відсутності супутньої патології. У хворих на ІХС з АГ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і ДОО антикоагулянтна система видалась менш втягнутою, а більш виснаженим її потенціал спостерігався при ХОЗЛ і захворюваннях ГБС. Найбільша депресія фібринолізу відмічалась при ОА і захворюваннях ГБС, ПГ при ОА сягав найбільших цифр, не відрізняючись від контрольних величин, що можливо і створювало динамічну рівновагу системи фібринолізу. Найменш пригнічений фібриноліз був при ЦД 2 типу як за рахунок ФАК, так і ХЗФА. При стабільному перебігу ІХС в поєднанні з коморбідними станами кожен із асоційованих станів вносить дисбаланс в ту чи іншу ланку багатогранних і неоднозначних процесів системи гемостазу. Коморбідні стани при ішемічній хворобі серця поглиблюють дисбаланс в тій чи іншій ланці системи гемостазу. Зовнішній механізм тромбоутворення, фіналом якого є утворення фібринового згустка при відносній пасивності внутрішнього механізму, найбільш активний був у групах хворих із супутніми ХОЗЛ і захворюваннями ГБС, на фоні більш виснаженого антикоагулянтного потенціалу. Найменш пригнічений фібриноліз був при супутньому ЦД 2 типу.

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМЫ В ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – На основании изучения звеньев свертывающей, противосвертывающей систем и фибринолиза было оценено плазменный гемостаз в пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сопутствующей патологией. У 60 пациентов с ишемической болезнью сердца и АГ, разделенных на 4 группы в зависимости от присутствия коморбидных состояний, оценивалась система плазменного гемостаза коагулологическими методами (АЧТВ, ПТВ, ТВ), уровень ФГ – с помощью хронометрического метода (за Клауссом), фибринолитический потенциал по времени эуглобулинового лизиса сгустка (ЧЭЛ), хагеманзависимый фибринолиз (ХЗФ), активность плазминогена (ПГ), антикоагулянтная активность по уровню АТ-III и ПС. Контрольную группу составили 15 больных ИБС без сопутствующей патологии. При ИБС с АГ и сопутствующем СД 2 типа и ОА антикоагулянтная система менее втянута, а более истощенный ее потенциал наблюдался при ХОЗЛ и заболеваниях ГБС. Наибольшая депрессия фибринолиза отмечалась при ОА и заболеваниях ГБС, хотя ПГ при ОА достигал наибольших цифр, не отличаясь от контрольных, что и создавало динамическое равновесие системы фибринолиза. Наименее угнетен фибринолиз был при СД 2 типа, за счет ФАК и ХЗФА. При стабильной ИБС в сочетании с коморбидными состояниями каждый из ассоциированных состояний вносит дисбаланс в то или иное звено неоднозначных процессов

системы гемостаза. Коморбидные состояния при ишемической болезни сердца углубляют дисбаланс в том или ином звене системы гемостаза. Внешний механизм тромбообразования, финалом которого есть образование фибринового сгустка при относительной пассивности внутреннего механизма, наиболее активный был в группах больных с сопутствующими ХОЗЛ и заболеваниями ГБС, на фоне более истощенного антикоагулянтного потенциала. Менее угнетенный фибринолиз был при сопутствующем СД 2 типа.

THE HEMOSTASIS CHANGES IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH COMORBID STATES – To evaluate the different links of plasma hemostasis system in patients (pts) with coronary heart disease (CHD), hypertension (AH) and presence of comorbid conditions. 60 patients with coronary heart disease and hypertension were divided into 4 groups depending on the presence of comorbid conditions. We evaluated plasma hemostasis system by coagulation methods (APTT, PTV, TV), the level of FG-using chronometric method (for Claus), fibrinolytic potential time euglobulin lysis clot, Hagemann-dependent fibrinolysis (HZF) activity, plasminogen (PG), anticoagulant activity by of AT-III i PC. The control group consisted of 15 pts with CHD without comorbid states. The anticoagulative system is pts with CHD with AH and concomitant diabetes type 2 and OA is less involved then in COPD and hepatobilliar disease. Most depressed fibrinolysis was observed in pts with OA and diseases of hepatobilliar system, although Pg in pts with OA was highest but not differ from the control, and that created a dynamic balance of fibrinolysis. Fibrinolysis was less depressed in patients with diabetes type 2, due to the HZFA. With stable CHD and comorbid conditions, each of the associated states making disbalance in a particular link ambiguous process of hemostasis. Ischemic heart disease with comorbid states leads to disturbance of different links of hemostasis. External mechanism of thrombous formation compared with passive internal mechanism is more active in patients with comorbid COPD and concomitant hepatobilliar diseases, anticoagulation potential exhausted. Fibrinolysis is less depressed in patients with comorbid diabetes mellitus type 2.

Ключові слова: коморбідні стани, стабільна ІХС, плазмовий гемостаз.

Ключевые слова: коморбидные состояния, стабильная ИБС, плазменный гемостаз.

Key words: ischemic heart disease, comorbid states, hemostasis.

ВСТУП Некардіальні супутні захворювання, як і ішемічна хвороба серця (ІХС), маючи спільні фактори ризику, єдині ланки патогенезу, призводять до розвитку коронарної недостатності. Останнім часом вказують на участь персистуючої вірусної інфекції у дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що є лишнім підтвердженням прозапальної теорії атеросклерозу [4, 11, 18]. Внаслідок особливостей післяінфарктного ремоделювання на фоні хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) частішими є прогресуюча серцева недостатність, безболіва ішемія міокарда, легенева гіпертензія, а екстракардіальні механізми компенсації серцевої недостатності (СН), як еритроцитоз, тромбоцитоз, гіперфібриногенемія підвищують ризик повторного тромбоутворення в післяінфарктний період [8–11]. З погляду на імунну природу запалення,

пояснюється передчасний розвиток атеросклерозу у хворих із залученням у патологічний процес дифузної сполучної тканини. Так, частота розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) у хворих із системним червоним вовчаком і ревматоїдним артритом у 5 разів вища, ніж в загальній популяції, а серед молодих жінок цей показник у 50 разів більший [15, 17]. Вторинні атерогенні дисліпопротеїнемії, погіршення реологічних властивостей крові патологічно впливають на коронарний кровотік у пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарної системи з частим розвитком аритмій і кардіогенного шоку, раннім формуванням аневризми і ростом летальності [12]. Більшість факторів згортання крові й протизгортальної системи, системи фібринолізу синтезується печінкою і їх участь в ініціації серцево-судинних інцидентів продовжує вивчатись [1–4, 7, 10, 12]. Каротидний і коронарний атеросклероз також мають одні й ті ж фактори ризику, тому чим поширеніше ураження коронарних артерій, тим більш імовірним є ураження судин, що кровопостачають мозок. Хворі з ішемічним інсультом частіше помирають від гострого ІМ, ніж від повторного інсульту. Інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ ускладнюється інсультом в 3–4 рази частіше, ніж задньої стінки [6].

Отже, ці найпоширеніші супутні захворювання, поєднуючись із ІХС, нерідко приносять складнощі в діагностичний процес, у вибір лікувальної тактики і провадження пацієнтів, збільшуючи частоту ускладнень і підвищуючи смертність.

Відомості про коагуляційні фактори ризику і їх роль у прогресуванні атеросклерозу та ініціації судинних ускладнень не нові, але інтерес до цього питання відродився через нове розуміння процесів і механізмів тромбоутворення [6, 7, 18]. Особливості системи гемостазу при стабільній стенокардії в поєднанні з найчастішою супутньою патологією вивчаються вперше, і внесок супутньої патології у процеси тромбоутворення, який тривалий час ставився під сумнів, спонукав нас до більш глибокого вивчення можливого впливу супутньої патології на процеси гемостазу на тлі вже існуючої ІХС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 60 пацієнтів із ішемічною хворобою серця та АГ у перші дні їх госпіталізації в ендокринологічне, кардіологічне, пульмонологічне відділення ДКЛ № 2 віком від 36–84 років, 28 жінок і 32 чоловіків. 30 % пацієнтів у минулому перенесли гострий ІМ, в інших ІХС верифікували при проведенні тредміл-тесту. Всі пацієнти мали стенокардію напруги II–III ФК. Наявність коморбідних станів дала можливість поділити хворих на 4 групи. Групи зіставили за віком, статтю. Діагноз супутньої патології узгоджувався згідно з класифікацією МКХ-10 перегляду. У всіх пацієнтів відмічали артеріальну гіпертензію тривалістю від 5 до 20 років. Діагноз гепатобіліарної системи, зокрема стеатогепатозу, виставляли на основі УЗД архітекtonіки печінки і за відсутності лабораторно підтвердженого підвищення печінкових проб. Дегенеративні захворювання суглобів переважно у вигляді остеоартрозу (ОА) зустрічались у 25 % обстежених, діагноз виставляли на основі клініко-анамнестичних та інструментальних даних. 15 пацієнтів страждали від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), зокрема мали хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ І ст). Однією із вимог включення пацієнтів у дослідження була ремісія захворювання. Контрольну групу склали 15 хворих на ІХС за відсутності супутньої патології.

Хворим проводили стрес-тести (тредміл-тест), спірометрію, УЗД органів черевної порожнини, фіброезофагогастрододеноскопію, рентгенографію суглобів. Матеріалом також слугувала плазма крові пацієнтів зі

стабільним перебігом ІХС. Забір крові здійснювали із кубітальної вени натще. Використовували коагулологічні методи, зокрема показники згортальної, протизгортальної та фібринолітичної ланок плазмової системи гемостазу — активований частково тромбластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (ФГ), час еуглобулінового лізису згустка (ЧЕЛ) та час ХІІа-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ), плазміноген (ПГ), антитромбін III (АТ-III), протеїн С (ПС); лабораторні — оцінка ліпідного профілю, вуглеводного обміну, ферментів крові та статистичні [5, 13, 14].

АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ визначали за стандартними коагулологічними методиками, рівень ФГ — за допомогою хронометричного методу (за Клауссом). Фібринолітичний потенціал оцінювали за часом еуглобулінового лізису згустка (ЧЕЛ), хагеманзалежним фібринолізом (ХЗФ), активністю плазміногену (ПГ), антикоагулянтну активність за рівнем АТ-III і ПС. Для виведення нормативних показників гемостазу паралельно вивчали зразки плазми крові, отриманої у 15 практично здорових осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних показав, що АЧТЧ, як відображення внутрішнього механізму утворення фібринового згустка, найбільш подовженим був у хворих із остеоартрозом (ОА) і це в 1,4 раза або 29,2 % ($p < 0,05$) перевищувало контрольні величини, найменш подовженим серед порівнюваних груп був АЧТЧ у пацієнтів із ЦД 2 типу, хоча це на 18,8 % ($p < 0,01$) було вище від контролю. Дані плазмового гемостазу в пацієнтів із стабільною ІХС у поєднанні з асоційованими станами представлено у таблиці.

На достатньо високому рівні, порівняно з контролем, залишався АЧТЧ у групах із ХОЗЛ і захворюваннями гепатобіліарної системи (ГБС), що відповідно на 24,0 % і 25,8 % було більшим від контролю, проте не носило ознак достовірності.

Хоча ПТЧ у хворих на ІХС при поєднанні із захворюваннями гепатобіліарної системи майже нічим не відрізнявся від контрольних, що становило (15,9±2,0) с, що можливо пов'язано із недостатньою участю скомпromентованої печінки в синтезі факторів протромбіназного комплексу у хворих на ІХС. Проте найбільш подовженим він виявився при ХОЗЛ і ЦД 2 типу, що на 26,0 і 20,7 % перевищувало контрольні величини, при ОА ПТЧ лише на 13,5 % відрізнявся від контролю. Стосовно ТЧ, так він нічим не відрізнявся від контрольних величин при ІХС і супутньому цукровому діабеті 2 типу. Найменший серед порівнюваних груп і меншим від контролю на 16,6 % ($p > 0,05$) ТЧ був у пацієнтів із захворюваннями ГБС, тоді як при ІХС в поєднанні з ХОЗЛ на 18,4 % ($p < 0,02$) був більшим.

Стосовно ФГ, як І фактора згортання крові, найбільшим із порівнюваних груп він був у групі пацієнтів із ХОЗЛ і це склало (3,9±0,5) г/л, порівняно з контролем, — 2,9±0,3, що на 25,7 % ($p < 0,01$) перевищувало його значення. Дещо йому поступаючись, але досить високим був ФГ в групах пацієнтів з ІХС у поєднанні як з гепатобіліарною патологією, так і ОА, та перевищували контроль відповідно на 19,5 і 14,8 % ($p > 0,05$). У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на 4,5 % ($p < 0,05$) фібриноген відрізнявся відносно контролю.

Однозначними видалися зміни з боку антикоагулянтної ланки у хворих із ХОЗЛ, так нижче від контролю у 1,3 раза ($p < 0,01$) були АТ-III і ПС, що склало 77,3 %. Достовірно найменшим був антикоагулянтний потенціал у пацієнтів із захворюваннями ГБС за рахунок низького вмісту АТ-III і ПС у хворих із ХОЗЛ. Хоча в усіх порівнюваних групах АТ-III був нижчим, порівняно з контролем, проте найвищий вміст АТ-III був у хворих на ІХС і ЦД 2 типу, що становило

Таблиця. Показники плазмового гемостазу в пацієнтів із стабільною ІХС у поєднанні з асоційованими станами

Показник	Контроль	ІХС+АГ+ХОЗЛ	ІХС+АГ+ЦД 2 типу	ІХС+АГ+ГБС	ІХС+АГ+ОА
	перша група (n=15)	друга група (n=15)	третя група (n=15)	четверта група (n=15)	п'ята група (n=15)
АЧТЧ, с	35,2±4,3 (37,1-33,3)	46,3±22,7 (57,8-34,8)	43,3±12,3* (49,5-37,1)	47,4±16,4 (55,7-39,1)	49,7±11,1* (55,3-44,1)
ПТЧ, с	15,4±0,4 (15,6-15,2)	20,8±2,5*** (22,1-19,5)	19,4±4,2**** (21,5-17,3)	15,9±2,0 (16,9-14,9)	17,8±4,8 (20,2-15,4)
ТЧ, с	15,1±1,5 (15,8-14,4)	18,5±2,1** (19,6-17,4)	15,3±1,9 (16,3-14,3)	12,6±1,9 (13,6-11,6)	16,3±2,8 (17,7-14,9)
ФГ, г/л	2,9±0,3 (3,0-2,8)	3,9±0,5**** (4,2-3,7)	3,03±0,4* (3,2-2,8)	3,6±1,2 (4,2-3,0)	3,4±0,8 (3,8-3,0)
АТ-III, %	98,2±5,4 (100,6-95,8)	77,3±4,3**** (79,5-75,1)	81,3±7,4 (85,0-77,6)	75,1±2,6**** (76,4-73,8)	80,6±5,1*** (85,8-78,0)
ПС, %	97,9±9,6 (102,1-93,7)	77,3±4,4**** (79,4-75,1)	82,2±8,8**** (86,7-77,7)	79,7±3,9**** (81,7-77,7)	86,0±3,0 (87,5-84,5)
ФАК, хв	197,7±15,0 (204,3-191,1)	240,8±82,0 (282,3-199,3)	229,6±90,4 (275,3-183,9)	280,0±123,4 (342,4-217,6)	253,3±105,0 (306,4-200,2)
ХЗФА, хв	9,79±1,2 (10,3-9,3)	10,1±1,7 (11,0-9,2)	9,6±3,3 (11,3-7,9)	13,7±7,0 (17,2-10,2)	17,6±15,9 (25,6-9,6)
ПГ, %	86,6±9,2 (90,6-82,6)	79,1±9,0 (83,7-74,5)	79,5±11,4 (85,3-73,7)	78,1±6,8 (81,5-74,7)	86,6±9,2 (91,3-81,5)

Примітка. Достовірність величин з контрольною групою (p<0,05) —*, (p<0,02) —**, (p<0,01) —***.

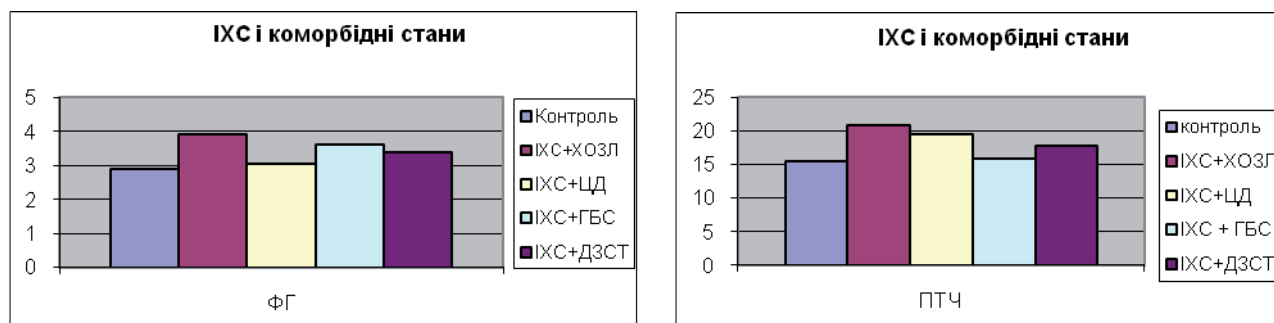


Рис. 1. Система згортання крові у хворих на ІХС та при коморбідних станах.

(81,3±7,4) %, а ПС хоча і був високим, проте поступався такому при ОА. Таким чином, менш втягнутою антикоагулянтна система виявилась при цукровому діабеті 2 типу і ОА, більш виснаженим її потенціал спостерігався при ХОЗЛ і захворюваннях ГБС.

Щодо фібринолітичного потенціалу, то найбільша депресія фібринолізу відмічалась при ОА і захворюваннях ГБС, проте ПГ при ОА сягав найбільших цифр, не відрізняючись від контрольних величин, що можливо і створювало динамічну рівновагу в системі фібринолізу. В усіх інших групах дещо поступаючись ПГ майже нічим не відрізнявся від значень порівнюваних груп. Найменш пригнічений фібриноліз був при ЦД 2 типу як за рахунок ФАК, так і ХЗФА.

Таким чином, у хворих на ІХС із супутніми ОА, ХОЗЛ і захворюваннями гепатобіліарної системи найменш задіяним був внутрішній механізм згортання крові, хоча найменшим серед порівнюваних груп, але вищим майже на 18,8 % (p<0,01) від контрольних величин АЧТЧ був у хворих на цукровий діабет 2 типу. ПТЧ при захворюваннях гепатобіліарної системи майже нічим не відрізнявся від контрольних, проте при ХОЗЛ і ЦД 2 типу він був більшою мірою збільшений, ніж при ОА. Найменший серед порівнюваних груп і недостовірно нижче від контролю на 17 % був ТЧ, як відображення кінцевого етапу згортання крові у пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарної системи і на 18,4 % (p<0,02) більшим при ХОЗЛ. ТЧ нічим не відрізнявся від контрольних величин при ІХС і супутньому цукровому діабеті.

У найбільшому ступені серед порівнюваних груп рівень фібриногену, як фактор згортання крові й маркер запальної відповіді, на 25,7 % (p<0,01) перевищував контрольні величини у групі хворих із ХОЗЛ; дещо йому поступаючись, але досить високим був рівень фібриногену в групі пацієнтів ІХС у поєднанні з гепатобіліарною патологією і незначно на 4,5 % (p<0,05) відрізнявся від контролю рівень фібриногену в пацієнтів із ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Тобто зовнішній механізм тромбоутворення, фіналом якого є утворення фібринового згустка при відносній пасивності внутрішнього механізму, найбільш активний був у групах хворих із супутніми ХОЗЛ і захворюваннями ГБС, на фоні зменшеного антикоагулянтного потенціалу, зокрема у хворих із захворюваннями ГБС за рахунок низького вмісту АТ-III і у хворих із ХОЗЛ за рахунок ПС. Хоча в усіх порівнюваних групах АТ-III був нижчим, порівняно з контролем, проте найвищий вміст АТ-III був у пацієнтів із ІХС і ЦД 2 типу, ПС хоча і був високим, проте поступався такому при ОА.

Таким чином, при цукровому діабеті 2 типу і ДОА антикоагулянтна система видалась менш втягнутою, а більш виснаженим її потенціал спостерігався при ХОЗЛ і захворюваннях ГБС. Найбільша депресія фібринолізу відмічалась при ОА і захворюваннях ГБС, проте ПГ при ОА сягав найбільших цифр, не відрізняючись від контрольних величин, що можливо і створювало динамічну рівновагу системи фібринолізу. Найменш пригнічений фібриноліз був при ЦД 2 типу як за рахунок ФАК, так і ХЗФА. Таким чином, за стабільного перебігу ІХС, при

стабільній стенокардії в поєднанні з коморбідними станами кожен з асоційованих станів вносить дисбаланс в ту чи іншу ланку багатограничних і неоднозначних процесів системи гемостазу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Хронические гепатиты и обмен липидов / О. Я. Бабак // Здоров'я України. – 2004. – № 10(95). – С. 4–10.
2. Балуда М. В. Факторы риска возникновения и профилактика венозных тромбозов у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом головного мозга / М. В. Балуда, И. И. Деянов // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 63–67.
3. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
4. Баркаган З. С. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и старческого возраста / Баркаган З. С. // Клиническая геронтология. – 2005. – № 1 (Т. 11). – С. 25–32.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика ; пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
6. Грицюк А. И. Итоги и перспективы изучения тромбообразования при ИБС / А. И. Грицюк // Терапевтический архив. – 1989. – № 5. – С. 5–9.
7. Добровольский А. Б. Роль компонентов системы фибринолиза в атеротромбозе // А. Б. Добровольский, Е. П. Панченко, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 5. – С. 68–71.
8. Килесса В. В. Особенности изменений в системе гемостаза у больных пневмонией, хроническим бронхитом, протекающих на фоне ИБС / В. В. Килесса // Иммунология та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 24–26.
9. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л. И. Козлова // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9–12.
10. Момот А. П. Патология гемостаза, принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот // Форма Т. : СПб., 2005. – 208 с.
11. Швець Н. І. Роль chlamydia pneumoniae в патогенезі ішемічної хвороби серця / Н. І. Швець // Український медичний часопис. – 2000. – № 4. – С. 17–22.
12. Фадеенко Г. Д. "Жировая печень": этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерол. – 2003. – № 3(13). – С. 9–17.
13. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь, Т. С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту. – 2004. – № 4. – С. 85–93.
14. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь // Медицина залізничного транспорту. – 2005. – № 4. – С. 86–16.
15. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / Y. Asanuma, A. Oeser, A. K. Shintani [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349(25). – P. 2407–2415.
16. Lowe G. D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation / Ed. L. Poller, C. A. Ludlam. – Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. – P. 69–96.
17. Solomon D. H. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, E. W. Karlson // Circulation. – 2003. – Vol.107(9). – P. 1303–1307.
18. Zouridakis E. Markers of inflammation and rapid Coronary Artery Disease Progression in patients with stable angina pectoris / E. Zouridakis, P. Avanzas, R. Arroyo-Espiguero // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1747–1753.

Отримано 06.06.15