

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ»

Объект авторского права
УДК 616.12-009.72-07/.084-037

МЕДВЕДЕВА
Елена Александровна

**НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ:
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск, 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Научный консультант: **Гелис Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Официальные оппоненты: **Стельмашок Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, доцент, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург (заведующий отделом) отдела интервенционной кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Саливончик Дмитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Рудой Андрей Семенович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 20 июня 2023 г. в 14.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; тел. ученого секретаря: (017) 227-12-06; e-mail: info@cardio.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан «19» мая 2023 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 03.08.01
доктор медицинских наук, доцент



О.С. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Большая распространенность, высокая смертность и инвалидизация от острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) требуют новых подходов к повышению качества диагностики, прогнозирования, лечения, профилактики осложнений. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют высокий риск развития повторных инфарктов миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, внезапной кардиальной смерти [B. Zhang et al., 2015; P. Van Den Berg et al., 2018]. По данным регистра GRACE смертность за 5 лет после ОКС высокая, без достоверных различий между пациентами с ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST и нестабильной стенокардией (НС) (19%, 22% и 18% соответственно) [Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, 2020].

Среди всех лиц с ОКС пациенты с НС в среднем составляют 45%, однако по данным отчета о деятельности организаций здравоохранения системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) в данной группе пациентов проводились лишь в 14% случаях в 2022 г. Небольшое число выполненных ЧКВ при НС обусловлено отсутствием единого подхода в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений и высокочувствительных классификационных шкал риска для пациентов с малосимптомной клинической характеристикой и низким риском по шкале GRACE, которые в большинстве случаев несвоевременно направляются на коронароангиографию [P. Damman et al., 2016].

Общепринятые модели стратификации сердечно-сосудистого риска при ОКС (TIMI, GRACE и др.) основаны на клинических, анамнестических признаках, изменениях ЭКГ, определении креатинина и тропонина в крови, что не позволяет всесторонне оценить патофизиологические механизмы обострения атеро- и тромбогенеза. Данные модели не в полной мере отражают степень риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE [K. A. Fox et al., 2007]. Диагностика атеротромбоза зачастую проводится на поздних стадиях при наличии явных клинических признаков тромбоишемических осложнений и развитии острых сердечно-сосудистых катастроф. Решение данной проблемы возможно путём определения и оценки уровня биомаркёров атеротромбоза, нестабильности гемостаза, маркеров воспаления, которые реагируют раньше, чем клинико-инструментальные признаки обострения ИБС, и увеличение активности которых связано с наличием нестабильности атеросклеротической бляшки [W. Chen et al., 2013; P. J. Lu et al., 2021].

Разработанный инновационный подход к диагностике, прогнозированию и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИС, основанный на комплексной оценке клинико-инструментальных данных, лабораторных биомаркеров атеротромбоза, нестабильности гемостаза и воспаления, позволит повысить клиническую и экономическую эффективность персонифицированной медицинской профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований и научно-технической деятельности: п. 3 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006–2010 годы», п. 21 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 годы», п. 4 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы», утвержденных Указами Президента Республики Беларусь от 06.07.2005 №315, от 22.07.2010 №378, от 22.04.2015 №166 соответственно.

Работа выполнялась в рамках следующих тем НИОК(Т)Р: «Разработать метод прогнозирования и вторичной профилактики послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом с хирургической реваскуляризацией миокарда» (2009 – 2012 гг., №ГР 20091421), «Разработать и внедрить технологию диагностики и профилактики атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИБС на основе лабораторных факторов тромбогенного риска» (2011 – 2015 гг., №ГР 20112780), «Разработать технологию индивидуальной профилактики повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией на основе выявленной резистентности к антиромбоцитарной терапии» (2014 г. – 2018 гг., №ГР 20142681).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработать персонифицированную стратегию диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией на основе клинико-инструментальных данных, лабораторных маркёров атеротромбоза и нестабильности гемостаза.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и причины развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения.

2. Оценить в динамике клиническую, диагностическую и прогностическую значимость биомаркеров коронарного атеротромбоза, клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза для объективизации нестабильного течения ишемической болезни сердца.

3. Определить распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов и оценить её клиническое и прогностическое значение у пациентов с нестабильной стенокардией.

4. Выявить клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные предикторы атеротромбогенного риска и на их основе разработать прогностические модели неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования и шунтирования коронарных артерий.

5. Разработать персонафицированную стратегию профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, основанную на предикторах атеротромбогенного риска и резистентности к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте.

6. Оценить клиническую и экономическую эффективность персонафицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией.

Объект исследования: пациенты с нестабильной стенокардией.

Предмет исследования: биомаркеры атеротромбоза и нестабильности гемостаза, прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с выполненным стентированием и шунтированием коронарных артерий, персонафицированная антитромботическая терапия.

Научная новизна

Впервые разработана персонафицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, основанная на выявлении клинико-инструментальных признаков нестабильности миокарда, клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза, а также биомаркеров коронарного атеротромбоза и воспаления, которая позволяет значительно снизить количество сердечно-сосудистых осложнений и экономические затраты на лечение.

Установлена и доказана диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров коронарного атеротромбоза (миелопероксидазы, высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, тропонина), активации клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза (эндогенного потенциала тромбина, D-димеров) в объективизации нестабильного течения ишемической болезни сердца, верифицированного коронароангиографией с оценкой признаков нестабильности атеросклеротической бляшки.

Разработана оригинальная диагностическая модель нестабильного течения ишемической болезни сердца, на основе которой создана статификационная шкала, включающая исходные уровни миелопероксидазы, эндогенного потенциала тромбина и гомоцистеина, которая позволяет с большей точностью (85%), чем шкала GRACE (70%) выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда.

Впервые проведен проспективный анализ динамики биомаркеров атеротромбоза, нестабильности клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза для объективизации тяжести и длительности нестабильного течения ишемической болезни сердца. Доказано, что стабилизация показателей атеротромбоза и гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией происходит не ранее чем через 1 месяц после начала заболевания, у 24% – через 3 месяца, у 10% пациентов сроки стабилизации удлинены до 6 месяцев.

Определены распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов при двойной антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг и её клиническое значение при разных методах лечения пациентов с нестабильной стенокардией. Доказано, что у пациентов с носительством аллеля А полиморфизма гена CYP2C19*2 отмечается недостаточное снижение агрегации тромбоцитов в ответ на приём клопидогрела в стандартной дозе, что приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений у большинства пациентов (60%). Разработана скрининговая шкала для оценки тромбогенного риска и коррекции дезагрегантной терапии в зависимости от показателей остаточной реактивности тромбоцитов: площади под кривой теста на чувствительность к клопидогрелу (AUC ADP-теста) и ацетилсалициловой кислоте (AUC ASPI-теста), а также величины объема тромбоцита (MPV), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (патенты №22420, №22422).

Впервые разработаны оригинальные прогностические модели, основанные на биомаркерах атеротромбоза и нестабильности гемостаза, а также клинических, анамнестических и инструментальных данных у пациентов с нестабильной стенокардией, которые позволяют с высокой точностью прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения после

стентирования и шунтирования коронарных артерий в ранние и отдаленные сроки наблюдения (патенты №20255, №20352).

Впервые разработан персонифицированный подход к антитромботической терапии, который заключается в контроле активности звеньев гемостаза для определения остаточной реактивности тромбоцитов, теста генерации тромбина, уровня D-димеров и коррекции антитромботической терапии в зависимости от полученных результатов. Обоснован индивидуальный выбор антиагреганта из группы антагонистов рецепторов P2Y12 тромбоцитов и оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты, определены показания к дополнительному назначению ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (патент №22421).

Впервые разработаны алгоритмы диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений для стационарного лечения и амбулаторного наблюдения пациентов, перенесших нестабильную стенокардию, основанные на тяжести клинического течения заболевания, характере поражения коронарного русла, лабораторных маркерах нестабильного течения ишемической болезни сердца и чувствительности пациента к антиагрегантам.

Доказана клиническая и экономическая эффективность разработанной персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, основанной на лабораторных предикторах атеротромбогенного риска, нестабильности гемостаза, контролируемой антитромботической и гиполипидемической терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE с избранной консервативной стратегией лечения, доля которых составляет преобладающее большинство – 70% среди всех лиц с нестабильной стенокардией, характеризуются большим количеством ранних (12%) и поздних сердечно-сосудистых осложнений (52,7% случаев). Основной вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносят критическое стенозирование коронарных артерий и наличие нестабильной бляшки с пристеночным тромбообразованием (65,3%). Визуализация коронарного русла необходима для всех пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE, что позволяет определить правильный выбор стратегии лечения и уменьшить количество сердечно-сосудистых осложнений.

2. Биомаркеры коронарного атеротромбоза (миелопероксидаза, высокочувствительный С-реактивный белок, гомоцистеин, тропонин),

активации клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза (эндогенный потенциал тромбина, D-димеры) играют важнейшую диагностическую и прогностическую роль в объективизации тяжести и длительности нестабильного течения ИБС, развитии сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается их тесной взаимосвязью с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и клиническим течением заболевания. Наличие нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза в отдалённом периоде наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией.

3. Оценка исходных величин миелопероксидазы (>280 пмоль/л), эндогенного потенциала тромбина (≥ 1820 нМ \times мин), гомоцистеина (>14 мкмоль/л) повышает уровень стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией. Диагностическая модель с дополнительным включением вышеуказанных биомаркеров позволяет с большей точностью (85%), чем шкала GRACE (70%) выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной коронароангиографии и реваскуляризации миокарда.

4. Активация плазменного и клеточного гемостаза с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, несмотря на двойную антиагрегантную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, связана с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в раннем и отдалённом периодах наблюдения при разных методах лечения пациентов с нестабильной стенокардией. Выявленный остаточный тромбогенный риск с нарушениями клеточного, плазменного и сосудистого гемостаза способствует развитию тромбозов (6%), рестенозов (44,2%) и увеличению риска повторных сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий в 2,8 раза, коронарного шунтирования – в 1,7 раза.

5. Прогностические модели, основанные на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных предикторов нестабильности течения ИБС, позволяют с высокой точностью оценить риск развития неблагоприятных исходов после стентирования и шунтирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией.

6. Персонализированная терапия у пациентов с нестабильной стенокардией, основанная на динамической оценке активности всех звеньев гемостаза, биомаркеров атеротромбоза и внутрисосудистого воспаления с последующим выбором индивидуальной схемы антитромботической и гиполипидемической терапии, оптимальных сроков лабораторного контроля на амбулаторном этапе наблюдения связана с меньшим количеством

сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами со стандартным подходом к наблюдению и лечению.

7. Внедрение в клиническую практику разработанной персонализированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, основанной на предикторах атеротромбогенного риска, оценке активации звеньев гемостаза и резистентности к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте, позволяет улучшить прогноз на всех этапах наблюдения и значительно снизить общее количество финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам с нестабильной стенокардией.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным консультантом соискателем выдвинута и обоснована научная гипотеза, определена концепция исследования, сформулированы цель, задачи, обозначены основные этапы диссертационной работы (вклад диссертанта 85%). Диссертантом выполнен информационно-патентный поиск, изучена литература по проблеме диагностики, прогнозирования исходов и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС при разных методах лечения (вклад диссертанта 90%).

Соискателем разработан дизайн исследования, организован отбор пациентов на основании критериев включения и невключения, а также последующее их обследование, наблюдение и лечение (вклад диссертанта 85%). Диссертантом создана компьютерная база данных, включающая данные 991 пациента и содержащая результаты сбора анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, учета клинических исходов в раннем и отдалённом периодах наблюдения (вклад диссертанта 90%). Лабораторное тестирование выполнялось врачами клинко-диагностической лаборатории РНПЦ «Кардиология» (зав. отделением к.м.н. М.Г. Колядко, И.И. Русских). Атомно-силовая микроскопия выполнялась на базе Института тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси научными сотрудниками С.В. Сыроежкиным, Е.С. Дрозд и сотрудником кафедры медицинской и биологической физики БГМУ к.ф.м.н. Л.В. Кухаренко. Проточная цитометрия выполнялась сотрудниками лаборатории медицинской биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси А.А. Тамашевским, Ю.М. Гармазой. Генетические исследования выполнялись в Институте генетики и цитологии НАН Беларуси А.В. Зураевым. Эхокардиографические исследования выполнены врачами отделения ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология» (зав. отделением Т.В. Севрук, Н.В. Семеновой). Эндovasкулярное лечение выполнялось заведующим рентгеноперационной РНПЦ «Кардиология»

к.м.н. О.Л. Полонецким и сотрудниками отделения А.О. Зацепиным, Н.П. Стриго. Хирургическое лечение пациентов выполнялось д.м.н., профессором, академиком НАНБ Ю.П. Островским, врачами кардиохирургических отделений РНПЦ «Кардиология» д.м.н. В.В. Шумовцом, к.м.н. В.И. Севрукевичем, к.м.н. Жигалковичем А.С.

Соискателем проведена статистическая обработка данных, написание диссертационной работы, в том числе заключения и практических рекомендаций. Соискатель являлся ответственным исполнителем тем научно-исследовательских работ, в рамках которых выполнялось диссертационное исследование (вклад диссертанта 90%).

Автором работы разработан и внедрен метод прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами [121], метод диагностики атеротромбогенного риска, вероятности развития и профилактики тромбоишемических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией [122], метод оценки риска развития повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией [123]. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в 120 статьях и тезисах докладов [1–120], инструкциях по применению [121–123] и патентах [124–128].

На всех этапах исследования вклад автора является определяющим и составляет 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертационной работы доложены на 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29 Европейских конгрессах по гипертензии (Милан, 2011; 2013; 2015; 2017; 2019; Лондон, 2012; Париж, 2016; Барселона, 2018), VII Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2012. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2012), X Международной конференции «Методологические аспекты сканирующей зондовой микроскопии» (Минск, 2012), Конгрессе по неотложной кардиологической помощи 2012 (Стамбул, 2012), Конгрессах Европейского Общества Кардиологов (Амстердам, 2013; Барселона, 2017), 11-й Международной конференции по неинвазивной визуализации сердечно-сосудистой системы (Берлин, 2013), Совместном заседании Европейского общества гипертензии и Международного общества гипертензии (Афины, 2014), Третьем Конгрессе Совета Европейского общества кардиологов по фундаментальным наукам о сердечно-сосудистых заболеваниях (Барселона, 2014), Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» (Минск, 2014), 24-м Международном Конгрессе по тромбозу (Стамбул, 2016), Международном

Конгрессе федерации клинической химии и лабораторной медицины (Дурбан, 2017), Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; 2021; Екатеринбург, 2019; Казань, 2020; 2022), II Международном Конгрессе кардиологов и терапевтов (Минск, 2018), Конгрессе по сердечной недостаточности и 6-м Мировом Конгрессе по острой сердечной недостаточности (Афины, 2019), Конгрессе Европейского Общества Кардиологов совместно с Мировым Конгрессом кардиологов (Париж, 2019), III Съезде рентгеноэндоваскулярных хирургов, кардиологов-аритмологов и кардиологов Республики Беларусь (Минск, 2019), V Съезде Евразийской ассоциации терапевтов (Минск, 2019), VII и IX Международных образовательных форумах «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019; 2022), 5-м Юбилейном Российском Конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2019), Российском Форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (2020), Онлайн-конгрессе Сердечная недостаточность-2021, II Съезде Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезде кардиологов, кардиохирургов и рентгеноэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь (Минск 2021), IX и X Евразийских конгрессах кардиологов (2021; 2022), Всероссийских конференциях «Кардиология на марше» (Москва, 2021; 2022); IV международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов : «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022» (Москва, 2022).

Результаты диссертационного исследования используются в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска, УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Минская областная клиническая больница», УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр», что подтверждается наличием актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 128 научных работ, из которых 32 статьи в рецензируемых журналах (25,2 авторских листа) и 1 монография (15,59 авторских листа), что составляет 40,79 авторских листа. Опубликовано 87 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (общий объём 7,88 авторских листа). Изданы 3 инструкции по применению на метод, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 5 патентов на изобретения Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования,

результаты собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на русском языке на 223 страницах (без списка литературы и приложений), иллюстрирована 143 таблицами, 50 рисунками и содержит 6 приложений. Библиографический список включает 297 источников, в том числе 193 работы иностранных авторов; список публикаций соискателя включает 128 работ, представленных на 16 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Исследование проспективное одноцентровое, в которое включен 991 пациент, из них 731 пациент с нестабильной стенокардией, 170 пациентов с перенесенной НС в течение последнего года без эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда и 90 пациентов с ИБС: стенокардией напряжения ФК II–III, находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ «Кардиология» за период времени с 01.04.2009 г. по 01.04.2017 г.

Критерии включения: впервые возникшая, прогрессирующая или ранняя постинфарктная стенокардия, длительностью не более 4 нед. от начала обострения; пациенты с ИБС–стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) с перенесенной НС в течение последнего года без эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда; пациенты с ИБС–стенокардией напряжения ФК II–III без НС в течение года; подписание информированного согласия. Диагностика НС проводилась на основе ведущих клинических признаков, электрокардиографии во время коронарного приступа, и оценки кардиоспецифичных ферментов.

Критерии невключения: пациенты с ИБС и наличием недостаточности кровообращения IIБ и выше; поражением клапанов сердца, требующим хирургической коррекции; острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК); тромбозом легочной артерии; острыми воспалительными заболеваниями различных органов и систем; заболеваниями крови; ревматологическими заболеваниями; онкологическими заболеваниями.

Изучался риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и комбинированной конечной точки, включающих: повторную нестабильную стенокардию, потребовавшую госпитализации и выполнения коронароангиографии; повторную нестабильную стенокардию с необходимостью эндоваскулярного вмешательства или хирургической реваскуляризации миокарда; острый инфаркт миокарда (ИМ); ОНМК; летальные исходы/смерть.

Поставленные в исследовании задачи реализованы при выполнении 6 этапов.

На первом этапе (А) проводилась оценка результатов консервативной стратегии лечения пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE (n=170), которые выписаны из стационаров без визуализации коронарного русла.

На втором этапе (Б) проводилось определение клинической, диагностической и прогностической значимости показателей клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза, биомаркёров коронарного атеротромбоза в неинвазивной диагностике нестабильного течения ИБС, а также оценке длительности нестабильного состояния на основе взаимосвязи уровня лабораторных биомаркеров с признаками нестабильности атеросклеротической бляшки. Анализировались данные 456 человек, из них 196 пациентов с НС составили основную группу 1 (ОГ1), 170 пациентов с ИБС: стенокардией напряжения ФК II–III с перенесенной НС в течение последнего года составили основную группу 2 (ОГ2), и 90 лиц с хронической ИБС: стенокардией напряжения ФК II–III без наличия в анамнезе НС в течение года представили контрольную группу (КГ).

На третьем этапе (В) выполнялось определение клинической и прогностической значимости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов с НС в раннем и отдалённом периодах наблюдения на фоне антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой (АСК) 75 мг. Анализировались данные 373 пациентов, из которых Г1 представили 165 пациентов с эндоваскулярной стратегией лечения, Г2 – 106 пациентов с хирургической реваскуляризацией и Г3 – 102 человека с консервативной стратегией лечения.

На четвертом этапе (Г) проводилась разработка новых прогностических моделей неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки проспективного наблюдения у пациентов с НС и стентированием коронарных артерий (n=165). С целью сравнительной оценки результатов стандартного и персонифицированного лечения пациентов с эндоваскулярной стратегией лечения включено 205 пациентов, которым проводилась коррекция антитромботической и гиполипидемической терапии.

На пятом этапе (Д) выполнялась разработка новых прогностических моделей неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки проспективного наблюдения у пациентов с НС и коронарным шунтированием (КШ) (n=106). С целью сравнительной оценки результатов стандартного и персонифицированного лечения пациентов с КШ дополнительно включен 61 пациент, которым проводилась персонифицированная терапия.

На шестом этапе (Е) проводилась оценка результатов персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE (n=92) (рисунок 1).

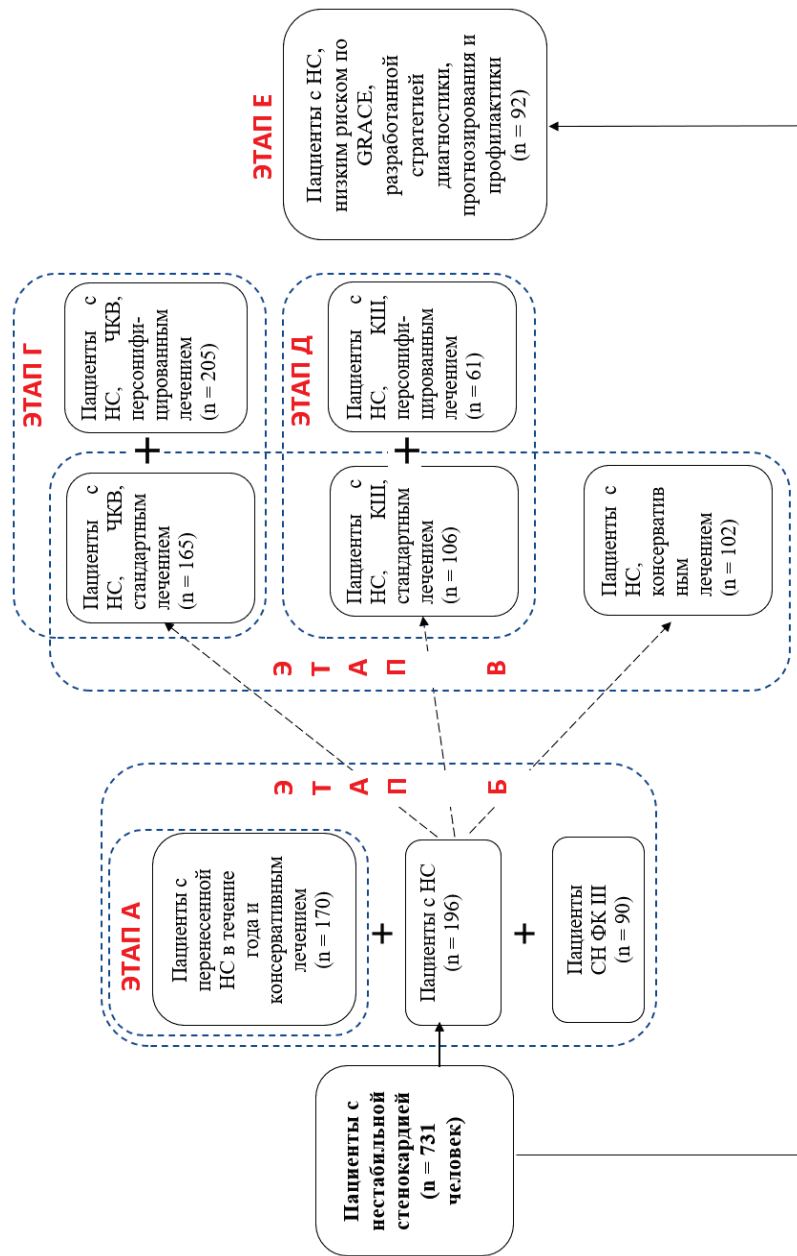


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание – НС – нестабильная стенокардия, СН ФК III – стенокардия напряжения III функционального класса, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование

Методы лабораторных и инструментальных исследований

Лабораторные методы исследования

Для определения концентрации тропонина I (TnI), гомоцистеина, миелопероксидазы (МПО) в крови использовалась автоматическая иммунохимическая система «Architect i2000» (США). N-концевой натрий-уретический пептид (NT-pro-BNP) определяли методом магнитной сепарации с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «Pathfast» (Япония). Содержание общего холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), глюкозы, креатинина в крови определяли ферментным методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Architect c4000» (США). Морфометрические показатели тромбоцитов (объем тромбоцита-MPV) определяли цитопоточным методом на автоматическом гематологическом анализаторе «Unicel DxH 800 Coulter» (США). Для оценки эффективности антиагрегантной терапии изучали показатели агрегатограмм, полученных на импедансном агрегометре «Multiplate» (Германия), принцип работы которого основан на электрической импедансной агрегометрии в цельной венозной крови.

Коагуляционное звено гемостаза и систему естественных антикоагулянтов исследовали на коагулометре «ACL TOP 300» (США). Уровень D-димеров определяли на приборе «miniVidas Blue» (Франция). Тест генерации тромбина выполнялся методом флюорометрии на приборе «Fluoroskan Ascent» (США) в бедной тромбоцитами плазме.

Для оценки морфофункционального состояния тромбоцитов и визуализации их внутрисосудистой активации использован метод атомно-силовой микроскопии (АСМ); для определения степени активности тромбоцитов, оценки конформационных изменений рецепторов P₂U₃A, определения экспрессии р-селектина, образования моноцитарно-тромбоцитарных и лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, и склонности к тромбозам – метод проточной цитометрии.

Выполнение фармакогенетического тестирования выполнялось методом полимеразной цепной реакции для уточнения причин высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела (выявление полиморфизма гена CYP2C19).

Эхокардиографическое исследование выполнялось на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля «Philips SONOS 5500» с использованием датчика с частотой сканирования 2,5 МГц.

24-часовое мониторирование ЭКГ с 3-канальной записью проведено на аппарате «Zimed»; объективизация функционального класса стенокардии – с

использованием велоэргометрической пробы (ВЭП) после стабилизации состояния.

С целью проведения морфологического внутрисосудистого исследования для достоверной оценки наличия нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от соответствия/ несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения (тест Колмогорова – Смирнова) в расчётах использованы параметрические или непараметрические методы. При сравнительном анализе для показателей с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При отсутствии нормального распределения использовали критерии Манна – Уитни, хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Изменение непрерывных величин внутри группы для зависимых величин и сравнение групп по непрерывным величинам оценивали с помощью дисперсионного анализа в модуле ANOVA. В случае ненормального распределения различия внутри группы оценивались методом Уилкоксона, между группами – методом Крускала – Уоллиса. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании повторных сердечно-сосудистых осложнений применялся метод анализа ROC-кривых. С помощью однофакторного анализа выделялись признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития интересующего события. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Для моделирования развития повторных сердечно-сосудистых осложнений использована регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Оценка функции выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера, который позволяет выполнять анализ цензурированных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по GRACE с консервативной стратегией ведения

За 2014–2015 гг. в исследование включено 170 пациентов с НС, которые выписаны из стационаров без визуализации коронарного русла. Пациентов приглашали на консультативный приём РНПЦ «Кардиология» для клинического осмотра, лабораторного тестирования и планирования госпитализации, сроки которой определялись клинической картиной течения

заболевания. Около 40% пациентов самостоятельно обращались на республиканский консультативный приём ввиду сохраняющихся коронарных жалоб и были госпитализированы в максимально короткие сроки. Период наблюдения у пациентов из группы консервативного лечения составил 5 лет, за это время всем лицам выполнена коронароангиография, большинству в 1-й год наблюдения. Средний возраст пациентов составил $59,8 \pm 8,9$ лет. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 88,6% пациентов, сахарный диабет у 27,2%, инфаркт миокарда в анамнезе у 31%.

В исследуемой группе 90 пациентов (53%) госпитализированы с НС дважды за год, а 21 пациент (12,4%) – трижды. При госпитализации в стационар ВЭП проводилась 123 пациентам (72,4%). «Положительный» результат ВЭП получен у 23 (18,7%) пациентов, «отрицательный» – у 59 (47,9%) лиц, «сомнительная» или «неинформативная» проба – у 41 человека (33,4%).

По результатам коронароангиографии критическое стенозирование коронарных артерий отмечено у 126 (74%) пациентов, отсутствие ангиографически значимых изменений – у 44 (26%). Среднее количество пораженных коронарных артерий – $1,32 \pm 0,6$ на человека. Критическое стенозирование коронарных артерий имели 69 из 100 пациентов (69%) с «отрицательным» или «сомнительным»/«неинформативным» результатами ВЭП.

Для определения лабораторных различий между пациентами с НС и низким риском по шкале GRACE со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и без такового проанализированы лабораторные параметры и инструментальные данные. Для выявленных предикторов рассчитан χ^2 и ОШ наличия прогрессирования атеротромбоза и критического стенозирования коронарных артерий у пациентов с НС (таблица 1).

Таблица 1 – Отношение шансов прогрессирования атеротромбоза и критического стенозирования коронарных артерий у пациентов с НС

Показатель	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Объем тромбоцита (MPV) ≥ 9 fl	5,639	0,018	2,331	(1,149–4,738)
Фибриноген $\geq 3,5$ г/л	21,472	0,000	5,374	(2,549–11,331)
D-димеры ≥ 300 нг/мл	16,702	0,000	4,444	(2,112–9,352)
Миелопероксидаза ≥ 190 пмоль/л	53,135	0,000	15,900	(6,912–36,575)
NTproBNP ≥ 210 пг/мл	22,425	0,000	6,319	(2,791–19,290)
Гомоцистеин ≥ 12 мкмоль/л	55,749	0,000	28,182	(9,360–84,812)
Тропонин I $\geq 0,002$ нг/мл	18,617	0,000	4,665	(2,254–9,656)
вчСРБ ≥ 4 мг/л	15,648	0,000	5,286	(2,192–12,744)
Инфаркт миокарда в анамнезе	10,541	0,001	4,307	(1,696–10,933)
Курение	23,830	0,000	17,348	(4,024–74,793)
ИБС в анамнезе	32,240	0,000	7,976	(3,696–17,211)

Наиболее значимыми независимыми предикторами прогрессирования атеротромбоза и критического стенозирования коронарных артерий являлись исходные уровни гомоцистеина ≥ 12 мкмоль/л, миелопероксидазы ≥ 190 пмоль/л, а факторами риска – курение и наличие ИБС в анамнезе.

При консервативной стратегии лечения за 5 лет наблюдения повторная НС развилась у 87 пациентов (51,2%), инфаркт миокарда у 17 пациентов (10%). ОНМК зарегистрировано в 5 случаях (2,9%). Сердечно-сосудистая смертность составила 7%, умерло 12 человек. Сердечно-сосудистая смерть в отдаленные сроки была обусловлена прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с рецидивами ИМ и поздней реваскуляризацией. Сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 110 пациентов (64,7%), из них 12% осложнений – в течение первого месяца наблюдения. Относительный риск развития всех осложнений за период наблюдения у пациентов с критическим стенозированием коронарных артерий составил 18,333 (95%ДИ 6,891–48,775; $\chi^2=80,402$, $p=0,000$). Методом Каплана – Мейера выявлена достоверная разница по развитию комбинированной конечной точки у пациентов с критическим стенозированием коронарных артерий и без него ($\chi^2=38,741$, $p=0,000$). Таким образом, пациентам с НС и низким риском по шкале GRACE необходимо своевременно выполнять визуализацию коронарного русла для выявления критического стенозирования коронарных артерий на фоне прогрессирования атеротромбоза для принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда.

Клиническая, диагностическая и прогностическая значимость биомаркёров коронарного атеротромбоза, воспаления, показателей клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией

На втором этапе исследования для выявления дополнительных лабораторных критериев диагностики атеротромбоза у пациентов НС и низким риском по шкале GRACE проводилась оценка взаимосвязи уровня биомаркёров с наличием ангиографических признаков нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в коронарных артериях.

По данным коронароангиографии и/или внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии оценивали ангиографические признаки нестабильности атеросклеротической бляшки (нечеткие подрывтые контуры просвета сосуда, изъязвление, ниша, дефект контрастирования просвета, замедленный ток крови в пораженном участке артерии, наличие большого липидного ядра, эрозия покрышки). Нестабильность АСБ выявлена у 128 пациентов (65,3%) с нестабильной стенокардией, у 83 человек с перенесенной НС в течение года (48,8%), и у 5

человек из группы стабильного течения ИБС (5,6%). Исходный уровень биомаркёров атеротромбоза и активности всех звеньев гемостаза у пациентов с НС, а также у лиц с перенесенной в течение года НС достоверно выше, в сравнении с пациентами при стабильном течении ИБС и ассоциирован с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях. Данный факт доказывает диагностическую значимость указанных биомаркёров для объективизации нестабильного течения ИБС.

Для выявленных лабораторных предикторов рассчитан χ^2 и относительный риск наличия нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях у пациентов НС с низким риском по шкале GRACE (таблица 2).

Таблица 2 – Относительный риск наличия нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях у пациентов НС с низким риском по шкале GRACE

Показатель	χ^2	p	OR	95% ДИ
Миелопероксидаза ≥ 280 пмоль/л	123,937	0,000	16,526	(9,379–29,116)
Эндогенный потенциал тромбина ≥ 1820 нМ \times мин	34,427	0,000	3,475	(2,271–5,318)
Гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л	61,117	0,000	5,870	(3,236–10,649)
вчСРБ $\geq 4,5$ мг/л	10,184	0,001	1,520	(1,161–1,990)
D-димеры ≥ 250 нг/мл	22,010	0,000	2,196	(1,270–3,794)
Тропонин I $\geq 0,1$ нг/мл	16,137	0,000	2,504	(1,536–4,083)

Для уточнения вклада каждого биомаркёра в неинвазивную диагностику нестабильного течения ИБС и создания шкалы оценки риска, дополняющую шкалу GRACE, разработана модель диагностики коронарного атеротромбоза у пациентов НС с низким риском по шкале GRACE (таблица 3).

Таблица 3 – Модель диагностики коронарного атеротромбоза у пациентов НС с низким риском по шкале GRACE

Показатель	B	Сред. кв. ош.	Вальд	p	Exp (B)	95%ДИ
Миелопероксидаза	3,135	0,796	15,512	0,000	22,994	(4,831–109,447)
Гомоцистеин	1,467	0,445	10,874	0,001	4,334	(1,813–10,362)
Эндогенный потенциал тромбина	1,931	0,483	16,016	0,000	6,897	(2,679–17,759)
Константа	-4,529	0,839	29,142	0,000	0,011	–

В разработанную модель диагностики коронарного атеротромбоза у пациентов НС с низким риском по шкале GRACE включены исходный уровень миелопероксидазы ≥ 280 нг/мл, эндогенного потенциала тромбина ≥ 1820 нМ \times мин и гомоцистеина ≥ 14 мкмоль/л. Для разработанной модели площадь под кривой (AUC) составила 0,903, что соответствует отличному

качеству модели. Проведение тестирования модели на обучающей выборке пациентов с НС предсказало отсутствие нестабильной АСБ в 81,8% случаев и наличие нестабильной АСБ в 90,2% случаев (общий процент 85,9%). Прогнозирование на тестовой выборке пациентов с НС предсказало отсутствие нестабильной АСБ в 73,3% случаев и наличие нестабильной АСБ в 88,8% случаев (общий процент 83,6%) (рисунок 2).

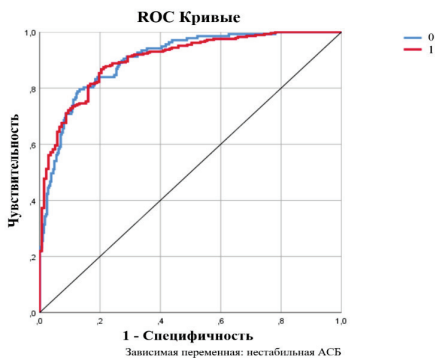


Рисунок 2 – ROC-кривые для модели диагностики коронарного атеротромбоза у пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE

Примечания:

- 1 – прогнозирование наличия нестабильной АСБ.
2. 0 – прогнозирование отсутствия нестабильной АСБ.

Выполнение ROC-анализа доказало взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки. Площадь под кривой 0,798 (95%ДИ 0,727–0,869; $p=0,000$). При анализе четырехпольных таблиц сопряженности установлено, что имеются достоверные различия исходов в зависимости от воздействия фактора риска (наличия нестабильной бляшки в коронарных артериях по данным ангиографии): критерий $\chi^2=52,456$, $p<0,001$, нормированное значение коэффициента Пирсона 0,454 (сила связи относительно сильная). Относительный риск 2,7 (95% ДИ 2,024–3,645; чувствительность 71%, специфичность 64,8%).

Учитывая клиническую значимость наличия нестабильной атеросклеротической бляшки разработана стратификационная шкала риска нестабильного течения ИБС. По величине вклада каждому из этих предикторов присваивались баллы, с помощью которых строилась оценочная шкала для стратификации групп риска (таблица 4).

Таблица 4 – Стратификационная шкала риска нестабильного течения ИБС у пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE

Предиктор риска	Балл
Миелопероксидаза ≥ 280 пмоль/л	23
Эндогенный потенциал тромбина ≥ 1820 нМ \times мин	7
Гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л	4

Пациенты с НС были разделены на терцили согласно количеству баллов. Терциль, которой присваивалось от 0 до 4 баллов имела низкую вероятность наличия нестабильной атеросклеротической бляшки, терциль с суммой баллов, равной 5–11 – среднюю вероятность, а при сумме баллов 12 и более – высокую вероятность наличия нестабильной АСБ.

При анализе динамики изучаемых биомаркеров отмечено, что несмотря на клиническую стабилизацию состояния, нормализация уровня маркёров происходит не ранее чем через 1 мес. после выполнения реваскуляризации. Для 30% пациентов с НС сроки стабилизации биомаркёров атеротромбоза и нестабильности гемостаза удлинены до 3 мес., и для 10% – до 6 мес. и более, что, как правило, сопровождается наличием повторных сердечно-сосудистых осложнений. Данный факт связан с остаточным тромбогенным и атеротромботическим риском, что требует дополнительного наблюдения с коррекцией антитромботической терапии.

Клиническое и прогностическое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов и биомаркёров атеротромбоза в раннем и отдалённом периодах наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов, несмотря на приём клопидогрела и АСК, выявлена у 48% пациентов с НС, из них снижение чувствительности к клопидогрелу отмечено в 38,6% случаев, снижение чувствительности к АСК зарегистрировано у 25,7% пациентов, у 16% выявлена двойная резистентность к клопидогрелу и АСК. Наличие высокой остаточной реактивности тромбоцитов приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения для всех пациентов с НС, независимо от метода лечения: ОР 1,380 (95%ДИ 1,062–1,801; $\chi^2=6,338$, $p=0,012$), а также риска повторного стентирования: ОР 1,340 (95%ДИ 1,071–1,670; $\chi^2=6,226$, $p=0,021$).

Наличие высокой остаточной реактивности тромбоцитов, несмотря на приём клопидогрела и/или АСК выявлено у 52% пациентов (86 из 165 пациентов) в группе лиц с выполненным стентированием коронарных артерий, что приводит к увеличению риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения в 2,802 раза (95%ДИ 1,238–6,344; $\chi^2=6,911$, $p=0,009$, $p=0,010$).

В группе эндоваскулярного лечения тромбоз зоны стентирования развился у 10 (6%) пациентов на фоне антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг, причём большинство событий развилось в 1-й месяц после стентирования – 3,6%. Тромбоз стента был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов с выявленной высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У 2,4% лиц развились поздние тромбозы на фоне приёма генерического клопидогрела. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента у пациентов с НС явились: AUC ADP-теста ≥ 75 U (чувствительность – 78%, специфичность – 75%; AUC 0,827; ОР 2,240; 95% ДИ 1,047–4,795), тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл (чувствительность – 66%, специфичность – 80%; AUC 0,805; ОР 3,030; 95% ДИ 1,174–7,820), определенные на 2-е сутки после стентирования, и общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (чувствительность – 72%, специфичность – 70%; AUC 0,830; ОР 7,597; 95% ДИ 1,181–48,877).

За 7-летний период наблюдения по данным коронароангиографии рестеноз зоны стентирования зарегистрирован у 73 (44,2%) пациентов с НС при стандартном подходе к лечению. Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с НС за 7-летний период наблюдения были: количество стентов более 4 на пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233–1,681), общая длина стентированного участка ≥ 50 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245–1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168–1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102–1,656), определенные через 1 мес. после стентирования. Факторами риска развития рестеноза у данной категории лиц явились: ИБС в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226–40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136–1,647).

Для пациентов из группы с выполненным коронарным шунтированием наличие двойной резистентности к клопидогрелу и АСК связано с развитием комбинированной конечной точки за 7 лет наблюдения: ОР 1,680 (95% ДИ 1,060–3,468; $\chi^2=5,8$, $p=0,03$). При оценке функции риска методом Log Rank (Mantel-Cox) рассчитан $\chi^2=5,001$, значимость $p=0,027$.

В связи с большим вкладом резистентности к антиагрегантным препаратам в развитие сердечно-сосудистых осложнений разработана скрининговая прогностическая модель тромбогенного риска для применения на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения для мониторинга и коррекции дезагрегантной терапии у пациентов высокого тромбогенного риска, которая включила: показатель AUC ASPI-теста > 46 U, AUC ADP-теста > 50 U, а также величину объёма тромбоцита MPV $> 9,2$ fl и уровень высокочувствительного С-реактивного белка $> 4,5$ мг/л, определенных при выписке из стационара.

Новые прогностические модели сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки проспективного наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

При эндоваскулярной стратегии лечения за 7 лет наблюдения повторная НС развилась у 91 пациента (55,2%), из них повторное стентирование коронарных артерий выполнено у 86 лиц (52,1%), ИМ зарегистрирован у 21 человека (12,7%), острое нарушение мозгового кровообращения развилось в 7 случаях (4,2%). Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%.

При анализе повторных сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от сроков наблюдения выявлено, что наибольшее количество событий произошло в 1-й год наблюдения – у 41 пациента (24,8%), несколько меньшее количество конечных точек зарегистрировано во 2-й год наблюдения – у 14,5%, а в последующие годы наблюдалось от 9% до 6,6% повторных коронарных событий ежегодно.

В разработанную модель прогнозирования ИМ включены уровень эндогенного потенциала тромбина $\geq 2294,5$ нМ \times мин и D-димеров ≥ 796 нг/мл, определенных через 1 мес. после стентирования, и количество пораженных коронарных артерий ≥ 3 . Для разработанной модели площадь под кривой составила 0,964, что соответствует отличному качеству модели. Проведение тестирования модели на обучающей выборке пациентов с НС предсказало благоприятное течение в 96,7% случаев и развитие инфаркта миокарда в 81% случаев (общий процент 93,8%) (рисунок 3а).

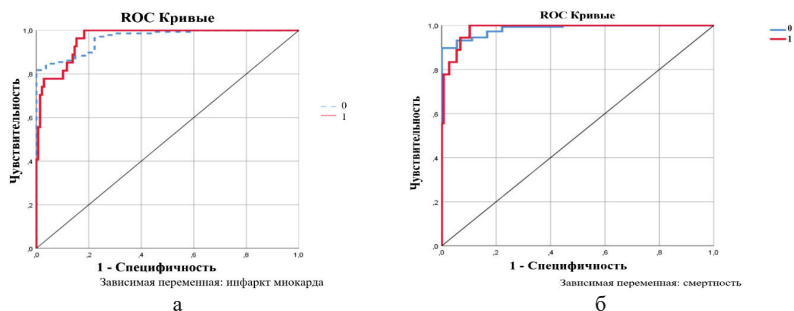


Рисунок 3 – ROC-кривые для модели прогнозирования за период наблюдения: а – инфаркта миокарда; б – сердечно-сосудистой смерти

Примечания:

1. 1 – прогнозирование осложнения.
2. 0 – прогнозирование благоприятного течения.

В прогнозировании ИМ на разных этапах наблюдения включены лабораторные критерии, которые отражают активацию системы гемостаза (эндогенный потенциал тромбина и уровень D-димеров), несмотря на

проводимую двойную антиагрегантную терапию клопидогрелом и АСК. Данный факт свидетельствует о том, что у пациентов с НС и стентированием коронарных артерий сохраняется остаточный тромбогенный риск.

В разработанную модель прогнозирования сердечно-сосудистой смерти включены уровни NTproBNP ≥ 1100 пг/мл, гомоцистеина $\geq 16,8$ мкмоль/л, определенные через 1 мес. после стентирования, а также индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) $\geq 1,85$ баллов, хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м². Для разработанной модели площадь под кривой составила 0,984, что соответствует отличному качеству модели. Проведение тестирования модели на обучающей выборке пациентов предсказало благоприятное течение в 98,1% случаев, и развитие сердечно-сосудистой смерти в 69,2% случаев (общий процент 94,9%) (рисунок 3б).

Полученные данные свидетельствуют о том, что причиной сердечно-сосудистой смертности у большинства пациентов явилось осложненное течение ИБС: прогрессирование сердечной недостаточности в результате перенесенного ИМ, большого объема поврежденного миокарда, а также наличия признаков почечной недостаточности – фактора риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и неблагоприятных исходов.

Сравнительная оценка результатов стандартного и персонифицированного лечения пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий в отдаленные сроки проспективного наблюдения

За период 2014–2015 гг. в группу персонифицированного лечения включено 205 пациентов со стентированием коронарных артерий, которым проводилась коррекция антитромботической и гиполипидемической терапии. Персонифицированный подход к медикаментозной профилактике основан на контроле активности клеточно-плазменного и сосудистого звеньев гемостаза (агрегатограммы на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения (через 1, 3, 6, 12 мес. после стентирования, затем ежегодно) с определением остаточной реактивности тромбоцитов, теста генерации тромбина, уровня Д-димеров) и оптимальном выборе антиагреганта, назначении комбинированной антитромботической терапии с включением ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам высокого ишемического риска при увеличении уровня Д-димеров, и/или повышении уровня эндогенного потенциала тромбина, а также в регулярном контроле и коррекции липидного спектра (ежемесячно до достижения целевого уровня ЛПНП, затем не менее 4 раз в год). Персонифицированная терапия у пациентов с НС и стентированием коронарных артерий позволила снизить в 2,5 раза количество сердечно-сосудистых осложнений за 7-летний период наблюдения по сравнению с

пациентами при стандартной антитромботической терапии ($\chi^2=56,228$, $p=0,000$) (рисунок 4).

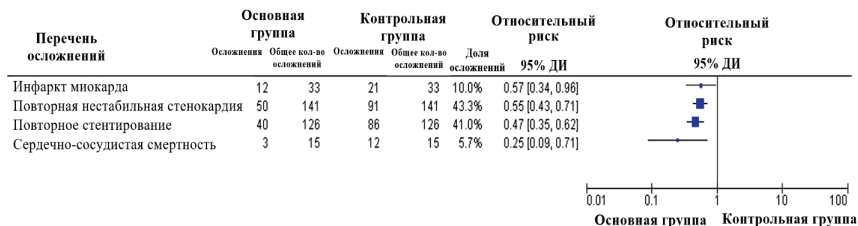


Рисунок 4. – Относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений в группах традиционной (КГ) и персонафицированной антитромботической терапии (ОГ)

Относительный риск развития всех повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без контроля функции тромбоцитов и оценки плазменного гемостаза в 3,266 раза выше (95% ДИ 2,280 – 4,679; $p=0,000$; чувствительность 72,3%, специфичность 67,7%), чем для пациентов с персонафицированным подходом.

Результаты стандартного и персонафицированного лечения пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в ранние и отдаленные сроки проспективного наблюдения

При КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) у пациентов с НС активация тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза регистрировалась на 5–7-е сутки послеоперационного периода, что проявлялось увеличением количества тромбоцитов, индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста, AUC ASPI-теста), фибриногена, уровня D-димера, что связано с операционной травмой и активацией внешнего пути свёртывания.

При КШ на работающем сердце (РС) у пациентов с НС активация тромбоцитарного и плазменного гемостаза регистрировалась на 2-е сутки после операции, достигая максимума на 10-е. Степень активации плазменного гемостаза была менее выражена, чем при КШ в условиях ИК (уровень D-димеров $1730 \pm 74,3$ нг/мл против $2769 \pm 124,3$ нг/мл). Через 1 мес. контроля у 41 (38,7%) пациента с НС после КШ (с ИК и на РС) отмечена высокая остаточная реактивность тромбоцитов, несмотря на стандартное лечение клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг, из них у 25 (23,6%) сохранялась активация плазменного гемостаза, что проявлялось превышением нормального уровня D-димеров и увеличением уровня пиковой концентрации тромбина и эндогенного потенциала тромбина.

При хирургической реваскуляризации за 7 лет наблюдения повторная НС развилась у 25 пациентов (23,6%), из них повторное стентирование

коронарных артерий выполнено у 13 пациентов (12,3%), инфаркт миокарда зарегистрирован у 2 человек (1,9%), ОНМК развилось в 5 случаях (4,7%). Сердечно-сосудистая смертность составила 3,8%.

При проведении ROC-анализа и поиске предикторов неблагоприятных исходов выявлено, что в прогнозировании сердечно-сосудистой смерти и ИМ у пациентов с НС и КШ участвуют схожие предикторы, свидетельствующие об остаточном тромбогенном риске, прогрессировании атеротромбоза и сердечной недостаточности. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Относительный риск развития сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда за семилетний период наблюдения в группе пациентов с коронарным шунтированием

Показатель	χ^2	p	ОР	95% ДИ
D-димеры ≥ 560 нг/мл	26,254	0,000	3,721	(1,374–10,074)
NTproBNP ≥ 546 пг/мл	25,355	0,000	3,500	(1,362–9,934)
Гомоцистеин ≥ 15 мкмоль/л	24,597	0,000	3,674	(1,351–9,949)
Эндогенный потенциал тромбина ≥ 2200 нМ \times мин	14,249	0,000	3,250	(1,196–8,830)
вЧСРБ $\geq 5,8$ мг/л	4,644	0,031	1,625	(1,008–2,958)
Креатинин ≥ 110 ммоль/л	11,243	0,001	2,473	(1,085–5,634)
Миелопероксидаза ≥ 320 пмоль/л	10,876	0,002	2,231	(1,109–4,432)

При расчёте относительного риска развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти в отдалённом периоде выявлено, что наибольшие значения риска отмечаются при уровне D-димеров ≥ 560 нг/мл, гомоцистеина ≥ 15 мкмоль/л, NTproBNP ≥ 546 пг/мл и эндогенном потенциале тромбина ≥ 2200 нМ \times мин, определенными через 1 мес. у пациентов НС после КШ.

Из 106 пациентов у 36 (34%) выявлена дисфункция венозных кондуитов (стеноз в зоне анастомоза, окклюзия), что привело к повторной госпитализации с НС 10 пациентов (9,4%) и развитию клинической картины стенокардии напряжения ФК III у 26 человек (24,5%). В развитии у пациентов с НС дисфункции шунтов после КШ наибольшую значимость приобретает уровень D-димеров ≥ 2500 нг/мл (превышение верхней границы нормы в 5 раз и более), MPV $\geq 9,4$ fl, уровень фибриногена $\geq 4,5$ г/л, определенные на 12 ± 2 сутки послеоперационного периода, что свидетельствует о сохраняющейся активации клеточно-плазменного гемостаза, остаточном тромбогенном риске, и недостаточной эффективности проводимой антитромботической терапии.

Персонифицированный подход к антитромботической терапии у пациентов с НС и выполненным КШ, который включает антикоагулянтную терапию (низкомолекулярными гепаринами до 7-10 сут., и/или ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки с 12 ± 2 суток до года), коррекцию

антиагрегантной терапии при выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов, а также интенсивную гиполипидемическую терапию, приводит к снижению относительного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в 2,2 раза в течение 7-летнего периода наблюдения (таблица 6).

Таблица 6 – Относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС и КШ при стандартном лечении

Осложнение	ОР	χ^2	p	95% ДИ
Повторная НС	2,941	10,040	0,000	(2,279–3,787)
Стенокардия ФК II-III	2,158	5,081	0,024	(1,057–4,405)
Все осложнения	2,231	9,065	0,003	(1,275–4,336)

Относительный риск развития повторной НС достоверно выше у пациентов при стандартном подходе к антитромботической терапии, чем при персонализированном подходе к медикаментозному сопровождению ОР=2,941 (95% ДИ 2,279–3,787; p=0,000).

Клиническая и экономическая эффективность персонализированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией

За период 2016–2017 гг. в исследование включено 92 пациента с НС и низким риском по шкале GRACE с персонализированной стратегией ведения (ОГ). КГ представлена 170 пациентами, которые были выписаны из стационаров без визуализации коронарного русла. Пациентам ОГ с НС и низким риском по шкале GRACE помимо стандартного лабораторного тестирования с выполнением биохимического анализа крови и липидного спектра, определения уровня высокочувствительного тропонина, общего анализа крови и коагулограммы, выполнялось лабораторное тестирование с оценкой разработанных биомаркёров, вошедших в мультимаркерную модель прогнозирования нестабильного течения ИБС (уровень гомоцистеина, миелопероксидазы, эндогенного потенциала тромбина). При клинической стабилизации состояния пациентам выполнялось нагрузочное тестирование и сцинтиграфия миокарда.

На этапе стационарного лечения пациентам с персонализированной стратегией проведено стентирование коронарных артерий в 65 (70,6%) случаях, КШ 10 (10,8%) пациентам, продолжена консервативная стратегия лечения у 17 (18,5%) человек. Клинические исходы за 1 год наблюдения у пациентов с персонализированной стратегией и стандартным подходом представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией с персонафицированной стратегией (ОГ) и стандартным подходом (КГ) за 1 год наблюдения, абс. (%)

Осложнения	КГ (n=170)	ОГ (n=92)	χ^2	p
Повторная НС	70 (41,2%)	8 (8,7%)	30,122	<0,001
Инфаркт миокарда	12 (7%)	1 (1%)	4,515	0,034
Смерть от ССЗ	4 (2,4%)	–	2,198	0,139
Комбинир. конечная точка	86 (50,6%)	9 (9,8)	43,007	<0,001

В течение года получены значимые отличия по комбинированной конечной точке между группами пациентов со стандартным подходом и персонафицированной стратегией ($\chi^2=43,007$, $p<0,001$).

За 5 лет наблюдения в КГ комбинированная конечная точка зарегистрирована в 116 (68,2%) случаях, в ОГ – у 14 (15,2%) пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE ($\chi^2=67,122$, $p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что для пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE наибольшей информативностью в выявлении нестабильного течения ИБС при критическом стенозировании коронарных артерий являются лабораторные биомаркеры, включенные в мультимаркерную шкалу. Выполнение лабораторного тестирования не требует клинической стабилизации состояния и не имеет противопоказаний к применению.

Таким образом, применение мультимаркерной шкалы позволяет усовершенствовать оценку риска у пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE, своевременно выполнить коронароангиографию, определить дальнейшую стратегию лечения, что совместно с персонафицированным подходом к проводимой антитромботической и гиполипидемической терапии способствуют значимому уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений (рисунки 5, 6, 7), особенно в 1-й год наблюдения, и связано со снижением итоговых экономических затрат, позволяя достичь общей экономии расходов до 3281,55 долл. США в эквиваленте на 1 пациента за 5-летний период наблюдения. Внедрение в клиническую практику персонафицированной стратегии лечения пациентов с НС и стентированием коронарных артерий позволяет снизить общие финансовые расходы на 1359,4 долл. США в эквиваленте на 1 человека за 7-летний период наблюдения. Внедрение в клиническую практику персонафицированной стратегии лечения пациентов с НС и КШ позволяет снизить общие финансовые расходы на 1008,65 долл. США в эквиваленте на 1 человека за 7-летний период наблюдения.

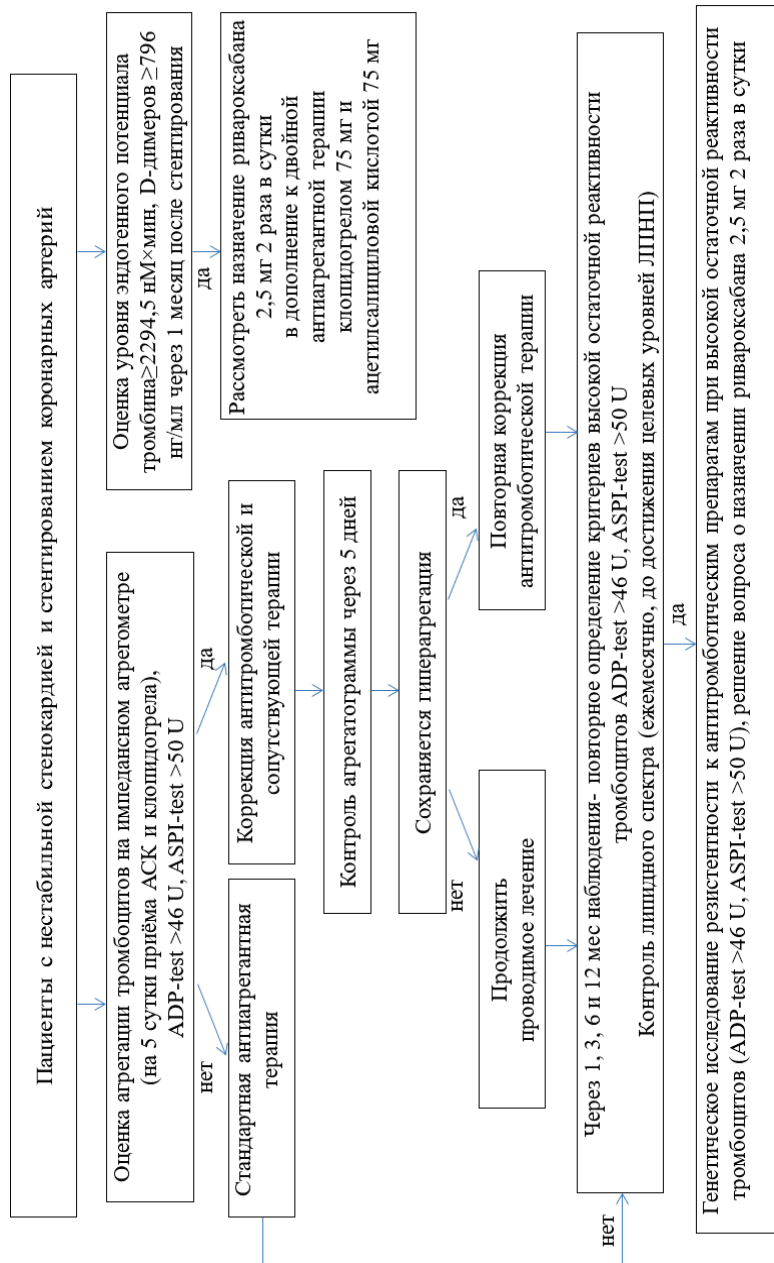


Рисунок 5 – Алгоритм динамического наблюдения за эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

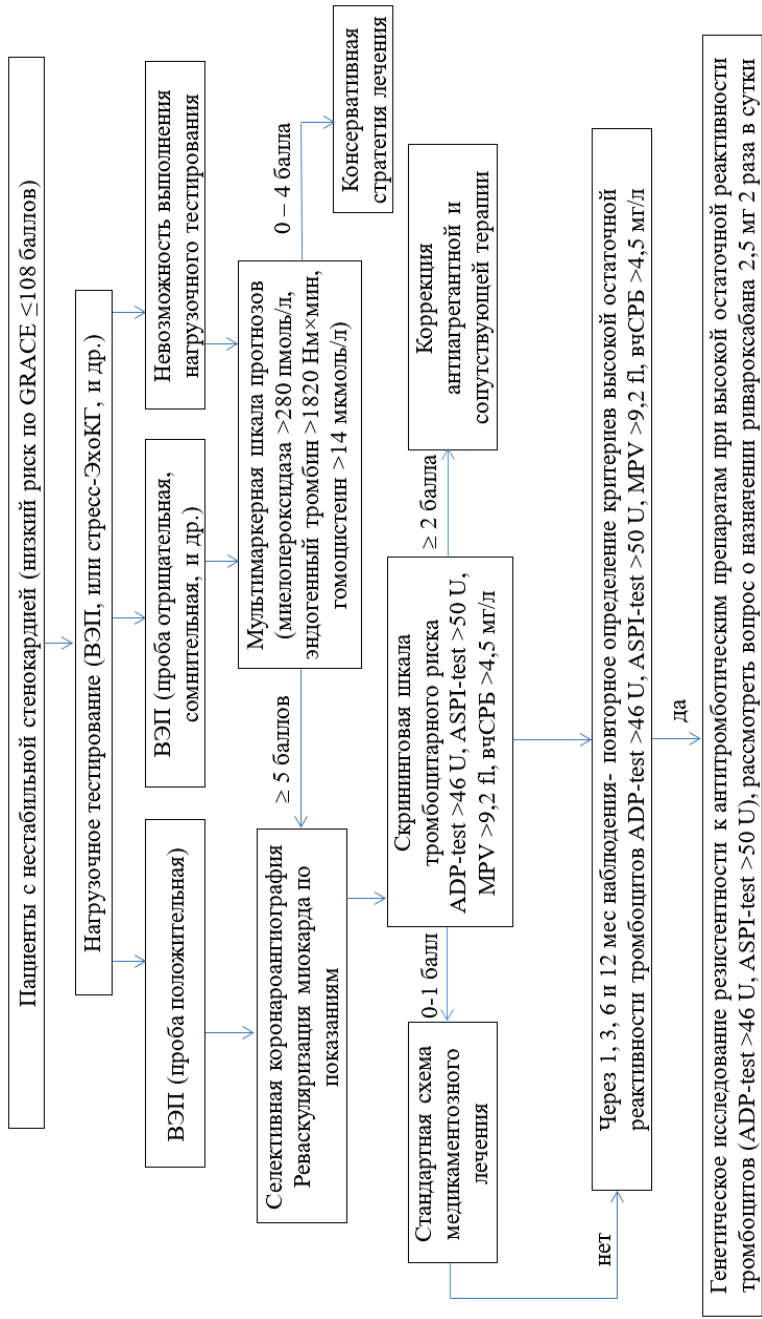
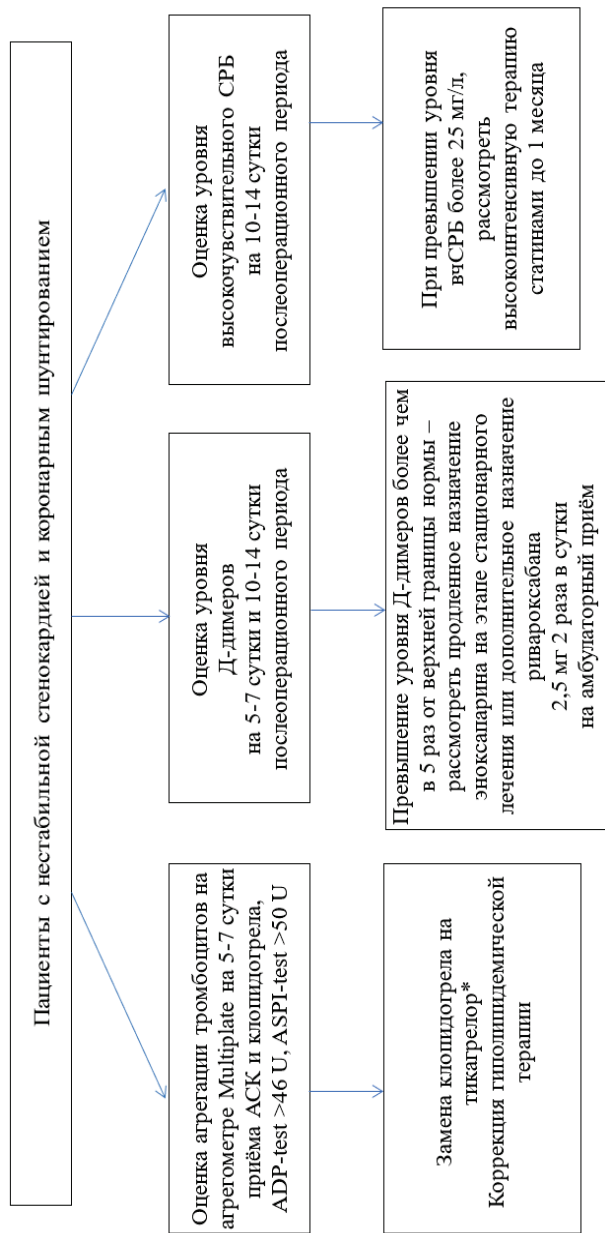


Рисунок 6 – Алгоритм динамического наблюдения за эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с НС и консервативной стратегией лечения



* – дополнительная оценка риска кровотечения (высокий риск кровотечений при: тяжелой или терминальная стадия ХБП (СКФ <30 мг/мин), гемоглобин <110 г/л, спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 6 мес., тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100×10⁹/л), активное злокачественное новообразование в течение последних 12 мес., умеренный или тяжелый ишемический инсульт в течение последних 6 мес. и др.).

Рисунок 7 – Алгоритм динамического наблюдения за эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием

Схемы индивидуальной медикаментозной антиагрегантной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией

Схемы антиагрегантной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией при выявлении резистентности к клопидогрелу. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов, определенной методом импедансной агрегатометрии на анализаторе «Multiplate» и $AUC\ ADP\text{-теста} > 46\ U$ на фоне приёма клопидогрела не менее 5 дней в дозе 75 мг 1 раз в сутки, для преодоления ВОРТ рекомендована замена клопидогрела на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки. При невозможности назначения тикагрелора рекомендуется приём оригинального клопидогрела в дозе 75 мг в сутки, отмена ингибиторов протонной помпы. Повторный контроль импедансной агрегатометрии рекомендовано выполнить через 5 дней. При условии $AUC\ ADP\text{-теста} > 46\ U$, повторно рассмотреть возможность назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. При отсутствии возможности назначения тикагрелора назначить оригинальный клопидогрел в дозе 75 мг 2 раза в сутки. Повторный контроль импедансной агрегатометрии рекомендовано выполнить еще через 5 дней. При сохраняющейся $AUC\ ADP\text{-теста} > 46\ U$ рассмотреть вопрос о дополнительном назначении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки на фоне приёма оригинального клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Пациентам с ВОРТ на фоне приёма оригинального клопидогрела в дозе 75 мг в сутки рекомендовано выполнить генетическое тестирование для выявления истинной резистентности к клопидогрелу. Выявление полиморфизма генов позволит избрать правильную медикаментозную стратегию для конкретного пациента в дальнейшем.

Схемы антиагрегантной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией, резистентных к ацетилсалициловой кислоте. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии на анализаторе «Multiplate» и $AUC\ ASPI\text{-теста} > 50\ U$ на фоне приёма АСК не менее 5 дней в дозе 75 мг 1 раз в сутки рекомендован приём «непокрытой»/желудочнорастворимой АСК в дозе 75 мг в сутки и коррекция дислипидемии (с целевыми уровнями ЛПНП < 1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, общего холестерина < 4 ммоль/л), отмена нестероидных противовоспалительных средств. При повторном контроле импедансной агрегатометрии еще через 5 дней и $AUC\ ASPI\text{-теста} > 50\ U$ рекомендовано увеличение дозы «непокрытой»/желудочнорастворимой АСК до 100 мг в сутки с контролем ASPI-теста еще через 5 дней после назначенного лечения. При сохраняющейся ВОРТ на фоне приёма «непокрытой» АСК в дозе 100 мг в сутки рекомендовано решение вопроса о целесообразности дополнительного назначения ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

При гипоагрегации тромбоцитов по результатам ASPI-теста (AUC ASPI-теста ниже 19 U) рекомендовано уменьшить дозу АСК до 50 мг в сутки и провести однократный дополнительный контроль агрегатограммы через 5 дней. При AUC ASPI-теста в целевом диапазоне (от 19 U до 50 U) продолжить проводимое лечение.

На амбулаторном этапе наблюдения контроль остаточной реактивности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с перенесенной НС необходимо проводить через 1, 3, 6, 12 мес. лечения, затем ежегодно с целью выявления вторичной резистентности к АСК и/или клопидогрелу, которая составляет 16,5% и 11,3% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При избранной консервативной стратегии лечения у пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE повторные сердечно-сосудистые осложнения в течение пяти лет развились в 64,7% случаев, из них у 87,3% пациентов с критическим стенозированием коронарных артерий, и у 9% пациентов без критического стенозирования коронарных артерий. За 1-й год наблюдения произошло большинство неблагоприятных событий, доля которых составила 81% от их общего числа. Относительный риск развития комбинированной конечной точки за период наблюдения составил 18,333 (95% ДИ 6,891–48,775; $\chi^2=80,402$, $p=0,000$) у пациентов с НС и критическим стенозированием коронарных артерий. Выполнение визуализации коронарного русла и своевременная реваскуляризация миокарда позволяют уменьшить количество сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС за пятилетний период наблюдения в 4,5 раза ($\chi^2=38,741$, $p<0,001$) [26, 31, 32, 43, 45, 71, 75, 85, 91, 93, 96, 97, 98, 100, 111, 112].

2. Доля пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE составила преобладающее большинство (70%) среди всех лиц с НС. Критическое стенозирование коронарных артерий, в том числе и с поражением ствола левой коронарной артерии, регистрировалось у 74% пациентов. По данным велоэргометрической пробы 69% пациентов с «отрицательным» или «сомнительным» результатом имели критическое стенозирование коронарных артерий [26, 31, 43, 100, 111, 112].

3. Нестабильность атеросклеротической бляшки по данным коронароангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии выявлена у 65,3% пациентов с нестабильной стенокардией, у 48,8% человек, перенесших нестабильную стенокардию в течение года, и в 5% случаев при стабильной стенокардии

напряжения ФК III. Наличие нестабильной атеросклеротической бляшки увеличивало относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в 2,726 раза (95% ДИ 2,024–3,645; $\chi^2=52,456$, $p<0,001$; чувствительность 71%, специфичность 64,8%). Диагностически значимыми биомаркерами для оценки нестабильной атеросклеротической бляшки явились исходные уровни миелопероксидазы >280 пмоль/л (ОР 16,526; 95% ДИ 9,379–29,116), гомоцистеина >14 мкмоль/л (ОР 5,870; 95% ДИ 3,236–10,649), эндогенного потенциала тромбина ≥ 1820 нМ \times мин (ОР 3,475; 95% ДИ 2,271–5,318), а также тропонина I $>0,1$ нг/мл (ОР 2,504; 95% ДИ 1,536–4,083), D-димеров >250 нг/мл (ОР 2,196; 95% ДИ 1,270–3,794), вчСРБ $>4,5$ мг/л (ОР 1,520; 95% ДИ 1,161–1,990). Стабилизация показателей клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с НС происходила не ранее чем через 1 мес. после начала заболевания, у 24% – через 3 мес., у 10% пациентов сроки стабилизации удлинены до 6 мес. и более, что, как правило, сопровождалось наличием повторных сердечно-сосудистых осложнений. Многофакторная модель с включением исходных величин миелопероксидазы (>280 пмоль/л), эндогенного потенциала тромбина (≥ 1820 нМ \times мин), гомоцистеина (>14 мкмоль/л) позволила с большей точностью (85%), чем шкала GRACE (70%) выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что имеет важнейшее значение для выбора стратегии лечения и выполнения своевременной реваскуляризации миокарда [1, 6, 8, 9, 11, 18, 19, 21, 25, 26, 36, 37, 40, 41, 42, 44, 45, 48, 66, 67, 70, 102, 106, 121, 122, 123, 126].

4. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на 5-сутки приема клопидогрела выявлена в 38,6% случаев у пациентов НС, снижение чувствительности к АСК зарегистрировано у 25,7% пациентов, у 16% выявлена двойная резистентность к клопидогрелу и АСК. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов, несмотря на прием клопидогрела и/или АСК, приводила к увеличению риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение 7 лет наблюдения у всех пациентов с НС: ОР 1,380 (95%ДИ 1,062–1,801; $p=0,012$). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов, несмотря на приём клопидогрела и/или АСК у пациентов с выполненным стентированием коронарных артерий, зарегистрирована у 52% пациентов и связана с увеличением риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в 2,802 раза (95% ДИ 1,238–6,344; $p=0,009$) в течение 7 лет наблюдения. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента явились: AUC ADP теста ≥ 75 U (чувствительность – 78%, специфичность – 75%; AUC 0,827; ОР 2,240; 95% ДИ 1,047–4,795), тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл (чувствительность – 66%, специфичность – 80%; AUC 0,805; ОР 3,030; 95% ДИ 1,174–7,820), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (чувствительность – 72%,

специфичность – 70%; AUC 0,830; ОР 7,597; 95% ДИ 1,181–48,877). Наличие двойной резистентности к клопидогрелу и АСК для пациентов группы коронарного шунтирования повысило относительный риск развития осложнений и комбинированной конечной точки за 7 лет наблюдения в 1,68 раза (ОР=1,680; 95% ДИ 1,060–3,468; $p=0,030$); в группе консервативной стратегии лечения – в 2,5 раза (ОР=2,497; 95% ДИ 1,141–5,465; $\chi^2=9,070$, $p=0,003$). В скрининговую модель прогнозирования повторных коронарных событий включены критерии активности тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующие остаточную реактивность тромбоцитов: показатель AUC ASPI-теста и AUC ADP-теста, а также величина объема тромбоцита (MPV) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка, определенные при выписке пациентов [1, 6, 8, 11, 17, 20, 22, 23, 24, 33, 34, 38, 39, 47, 48, 51, 53, 55, 57, 58, 59, 64, 68, 69, 71, 77, 79, 84, 86, 87, 89, 94, 113, 123, 128].

5. Пациенты с носительством аллеля А и генотипами GA, AA гена CYP2C19*2 характеризовались высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых осложнений в 60% случаев против 8,1% пациентов без носительства данного аллеля. Носительство аллеля Т и вариант генотипа TT гена CYP2C19*17 связано с повышенной чувствительностью к клопидогрелу, что сопряжено с чрезмерным подавлением агрегации тромбоцитов по данным импедансной агрегатометрии и повышенным риском кровотечений [1, 72, 76, 77, 80].

6. При эндоваскулярной стратегии лечения пациентов с НС в модель прогнозирования ИМ включены уровень эндогенного потенциала тромбина $\geq 2294,5$ нМ \times мин и D-димеров ≥ 796 нг/мл, определенные через месяц после реваскуляризации, и количество пораженных коронарных артерий ≥ 3 с прогностической точностью модели – 93,8%. В модель прогнозирования сердечно-сосудистой смерти включены уровень NTproBNP ≥ 1100 пг/мл, гомоцистеин $\geq 16,8$ мкмоль/л, ИЛСМ $\geq 1,85$ баллов, ХБП с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м², определенные через 1 месяц после стентирования коронарных артерий, с прогностической точностью модели – 94,9% [12, 13, 14, 15, 16, 18, 26, 28, 29, 30, 35, 36, 49, 50, 52, 54, 56, 66, 70, 74, 82, 87, 88, 104, 108, 109, 110, 115, 116, 121, 122, 124, 125].

7. Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с НС за 7-летний период наблюдения являлись: число стентов более 4 на пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233–1,681), общая длина стентированного участка ≥ 50 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245–1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168–1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102–1,656), определенные через 1 месяц после стентирования, а факторами риска – ИБС в

анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226–40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136–1,647) [1, 26, 66, 67, 82, 87, 88, 94, 108, 109, 115].

8. Персонализированный подход к медикаментозной профилактике основан на контроле активности клеточно-плазменного и сосудистого звеньев гемостаза (агрегатограммы на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения (через 1, 3, 6, 12 мес. после стентирования, затем ежегодно) с определением остаточной реактивности тромбоцитов, теста генерации тромбина, уровня D-димеров) и оптимальном выборе антиагреганта, назначении комбинированной антитромботической терапии с включением ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам высокого ишемического риска при увеличении уровня D-димеров, и/или повышении уровня эндогенного потенциала тромбина, а также в регулярном контроле и коррекции липидного спектра (ежемесячно до достижения целевого уровня ЛПНП, затем не менее 4 раз в год) [1, 2, 20, 23, 60, 62, 63, 69, 78, 99, 120, 127].

9. Персонализированная терапия у пациентов с НС и стентированием коронарных артерий позволила снизить в 2,5 раза количество сердечно-сосудистых осложнений за 7-летний период наблюдения по сравнению с пациентами при стандартной антитромботической терапии ($\chi^2=56,228$, $p=0,000$). Относительный риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без контроля функции тромбоцитов и оценки плазменного гемостаза в 3,266 раза выше (95% ДИ 2,280 – 4,679; $p=0,000$; чувствительность 72,3%, специфичность 67,7%), чем у пациентов с персонализированным подходом. Внедрение в клиническую практику персонализированной стратегии лечения пациентов с НС и стентированием коронарных артерий позволило снизить общие финансовые расходы на 1359,4 долл. США в эквиваленте на 1 человека за 7-летний период наблюдения [1, 2, 20, 23, 60, 62, 63, 65, 69, 78, 81, 99, 120].

10. При коронарном шунтировании с искусственным кровообращением у пациентов с НС активация тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза происходила на 5–7-е сутки послеоперационного периода, что проявлялось увеличением количества тромбоцитов, индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста, AUC ASPI-теста), фибриногена, уровня D-димера ($p<0,05$) и связана с операционной травмой и активацией внешнего пути свёртывания. При коронарном шунтировании на работающем сердце активация тромбоцитарного и плазменного гемостаза регистрировалась на 2-е сутки послеоперационного периода и достигала максимума на 10 сутки, при этом степень активации плазменного гемостаза менее выражена, чем при коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения [1, 5, 7, 26, 27, 46, 83, 89, 90, 95, 101, 103, 105, 107, 114, 116, 117, 118].

11. Наиболее значимыми предикторами развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений на госпитальном этапе наблюдения у пациентов с НС являлись: экстренность оперативного вмешательства (ОР 9,439; 95% ДИ 2,122–20,116) и критический стеноз ствола левой коронарной артерии или «эквивалент» стволового поражения (ОР 8,921; 95% ДИ 1,972–18,334). Независимыми предикторами развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти в отдалённом периоде наблюдения у пациентов с НС и коронарным шунтированием являлись: уровень D-димеров ≥ 560 нг/мл (ОР 3,721; 95% ДИ 1,374–10,074), гомоцистеина ≥ 15 мкмоль/л (ОР 3,674; 95% ДИ 1,351–9,949), NTproBNP ≥ 546 пг/мл (ОР 3,500; 95% ДИ 1,362–9,934), эндогенного потенциала тромбина ≥ 2200 нМ \times мин (ОР 3,250; 95% ДИ 1,196–8,830), а также вЧСРБ $\geq 5,8$ мг/л (ОР 1,625; 95% ДИ 1,008–2,958), креатинина ≥ 110 ммоль/л (ОР 2,473; 95% ДИ 1,085–5,634), миелопероксидазы ≥ 320 пмоль/л (ОР 2,231; 95% ДИ 1,109–4,432), определенные при выписке из стационара. Дисфункция венозных шунтов за 7-летний период наблюдения выявлена у 36 (34%) пациентов. Независимыми предикторами дисфункции шунта являлись: уровень D-димеров ≥ 2500 нг/мл, MPV $\geq 9,4$ fl, уровень фибриногена $\geq 4,5$ г/л, а также вЧСРБ ≥ 25 мг/л, определенных на 12 ± 2 сутки послеоперационного периода [1–5, 7, 10, 15, 26, 83, 89, 90, 92, 95, 103, 114, 117–119, 121].

12. Персонализированный подход к терапии у пациентов с НС и коронарным шунтированием, включавший продленную антикоагулянтную терапию (низкомолекулярными гепаринами до 7-10 сут. и/или ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки после отмены низкомолекулярного гепарина и продолжительностью до года), коррекцию антиагрегантной терапии при выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов, а также интенсивную гиполипидемическую терапию, приводил к снижению относительного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в 2,2 раза ($p=0,003$) в течение 7-летнего периода наблюдения. Внедрение в клиническую практику персонализированной антитромботической стратегии лечения пациентов с НС и коронарным шунтированием позволило снизить общие финансовые расходы на 1008,65 долл. США в эквиваленте на 1 человека за 7-летний период наблюдения [1, 2, 20, 26, 117–120].

13. Разработанная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE позволила снизить количество сердечно-сосудистых осложнений в 4,5 раза ($\chi^2=43,007$, $p<0,001$), что связано со своевременной реваскуляризацией миокарда и персонализированной антитромботической и гиполипидемической терапией, с общей экономией расходов до 3281,55 долл. США в эквиваленте на 1 пациента за 5-летний период наблюдения [1, 20, 23, 31, 32, 43, 61, 63, 73, 93, 100, 106, 112, 123].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE, отсутствием явных ишемических изменений при нагрузочном тестировании рекомендовано определение уровня миелопероксидазы и /или гомоцистеина, и/или эндогенного потенциала тромбина, что позволяет оценить вероятность нестабильного течения ИБС в большей мере (85%), чем шкала GRACE (70%), определяющая риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 31, 32, 123, 125, 126].

2. При среднем/высоком риске по результатам мультимаркерной шкалы с оценкой исходного уровня миелопероксидазы (≥ 280 пмоль/л), эндогенного потенциала тромбина (≥ 1820 нМ \times мин), гомоцистеина (≥ 14 мкмоль/л) рекомендовано выполнение коронароангиографии, поскольку увеличение данных показателей связано с большим количеством ранних (12%) и отдалённых сердечно-сосудистых осложнений (52,7%) у пациентов с нестабильной стенокардией и критическим стенозированием коронарных артерий [1, 31, 32, 123].

3. Для пациентов с нестабильной стенокардией, которым выполнено стентирование коронарных артерий, на 5-е сутки приема клопидогрела необходимо выполнение импедансной агрегатограммы с определением AUC ADP теста. Превышение пороговых значений AUC ADP теста $>46U$ требует назначения не клопидогрела, а тикагрелора [1, 20, 23, 120, 127].

4. Для пациентов с НС, которым выполнено стентирование коронарных артерий, на 5-е сутки приема АСК необходимо выполнение импедансной агрегатограммы с определением AUC ASPI теста. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов и AUC ASPI-теста $> 50U$ рекомендуется приём «непокрытой»/желудочнорастворимой форм АСК в дозе 75 мг в сутки. При повторном контроле импедансной агрегатометрии еще через 5 дней и AUC ASPI-теста $> 50U$ рекомендовано увеличение дозы «непокрытой» /желудочнорастворимой форм АСК до 100 мг в сутки [1, 20, 23, 127].

5. Для пациентов с НС и стентированием коронарных артерий, которым проводится антиагрегантная терапия клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг, необходимо определение уровня эндогенного потенциала тромбина и/или уровня D-димеров через 1 месяц после реваскуляризации. При превышении пороговых значений предикторов остаточного тромбогенного риска (эндогенный потенциал тромбина $\geq 2294,5$ нМ \times мин и/или D-димеры ≥ 796 нг/мл) рекомендовано добавить к проводимой антиагрегантной терапии ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки [1, 28].

6. Для пациентов с НС, которым выполнено коронарное шунтирование, на 10-14-е сутки послеоперационного периода рекомендовано

определить уровень D-димеров, и при превышении уровня более чем в 5 раз от верхней границы нормы назначить дополнительно ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки [1, 20, 27, 120].

7. На амбулаторном этапе наблюдения пациентов с НС после стентирования коронарных артерий или аортокоронарного шунтирования рекомендовано выполнение агрегатограммы с определением остаточной реактивности тромбоцитов через 1, 3, 6, 12 мес. после реваскуляризации и затем ежегодно, уровня D-димеров через 1 мес. после вмешательства с подбором антитромботической терапии в зависимости от полученных результатов, а также регулярный контроль и коррекция липидного спектра ежемесячно до достижения целевого уровня ЛПНП, затем не менее 4 раз в год [1, 20, 123, 128].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монография

1. Гелис, Л. Г. Острый коронарный синдром и биомаркёры кардиоваскулярного риска / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Н. А. Шибeko. – Минск : Медисонт, 2018. – 344 с.

Статьи в рецензируемых журналах

2. Клиническая оценка эндоваскулярных и хирургических технологий лечения при остром коронарном синдроме / Л. Г. Гелис, Ю. П. Островский, Е. А. Медведева, Н. А. Шибeko, И. В. Лазарева, Ю. П. Петров, О. Л. Полонецкий, Г. А. Сергеев // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 3. – С. 41–54.

3. Предрасполагающие факторы риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом с хирургической реваскуляризацией миокарда / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Ю. П. Островский // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 5. – С. 36–44.

4. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при хирургической реваскуляризации миокарда у лиц с острыми коронарными синдромами / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Ю. П. Островский // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 4–13.

5. Независимые предикторы послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных нестабильной стенокардией при раннем коронарном шунтировании / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Ю. П. Островский // Лечеб. дело. – 2011. – № 1. – С. 27–32.

6. Клиническая оценка тромбоцитарно-плазменного гемостаза у лиц с острым и хроническим течением ишемической болезни сердца / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова, И. И. Русских, Н. А. Шибeko, И. В. Лазарева, Л. В. Кухаренко // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 4. – С. 98–110.

7. Прогностическая роль биомаркёров в оценке среднеотдалённых результатов после коронарного шунтирования у лиц с Q-инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Ю. П. Островский, П. Ф. Черноглаз // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 6. – С. 85–92.

8. Диагностическая роль тромбоцитов и плазменных факторов крови в развитии атеротромбоза / Л. Г. Гелис, И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Н. А. Шибeko // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 2. – С. 123–134.

9. Прогностическая роль миелопероксидазы в развитии ранних неблагоприятных исходов у лиц с нестабильной стенокардией / И. А. Маркова,

Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. И. Русских, М. Г. Колядко, Н. А. Шибeko // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5. – С. 89–98.

10. Стратификация риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с острым коронарным синдромом / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, Ю. П. Островский, В. В. Шумовец // Евраз. кардиол. журн. – 2013. – № 2. – С. 43–48.

11. Лабораторная оценка и морфофункциональная значимость показателей тромбоцитов у лиц с нестабильной стенокардией / И. А. Маркова, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. И. Русских, М. Г. Колядко, Е. С. Дрозд, С. В. Сыроежкин // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2013. – № 3. – С. 88–96.

12. Стратификация риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в ранние сроки наблюдения / И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, М. Г. Колядко // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 4. – С. 13–21.

13. Маркова, И. А. Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения / И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис // Рос. кардиол. журн. – 2013. – № 5. – С. 18–22.

14. Стратификация риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения / И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, М. Г. Колядко // Лечеб. дело. – 2013. – № 6. – С. 31–37.

15. Клиническая оценка инвазивных технологий лечения пациентов с постинфарктной стенокардией / Л. Г. Гелис, Ю. П. Островский, Е. А. Медведева, И. В. Лазарева, Н. А. Шибeko, И. А. Маркова, П. Ф. Черноглаз, Т. В. Севрук // Евраз. кардиол. журн. – 2014. – № 2. – С. 49–57.

16. Клинико-лабораторные диагностические критерии, ассоциированные с развитием повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, И. В. Лазарева, И. И. Русских, И. А. Маркова, Л. Г. Гелис // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 3. – С. 67–77.

17. Клинические последствия резистентности к антиромбоцитарным препаратам у лиц, перенесших нестабильную стенокардию / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова, И. И. Русских, М. Г. Колядко // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 3. – С. 78–88.

18. Прогностическая роль биомаркёров как независимых предикторов отдалённых исходов нестабильной стенокардии / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова, Н. А. Шибeko, Т. В. Русак // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 4. – С. 34–45

19. Влияние нарушений клеточно-плазменного гемостаза и уровня биомаркёров на клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и резистентность к дезагрегантам / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. В. Лазарева, И. И. Русских, Т. В. Русак, А. В. Тамашевский // Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 4. – С. 26–33.

20. Медикаментозная профилактика коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией, резистентных к антиагрегантам / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, Т. В. Русак // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 583–592.

21. Гелис, Л. Г. Точность повторных коронарных событий у пациента / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова // Изобретатель. – 2017. – № 1. – С. 14–15.

22. Гелис, Л. Г. Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. И. Русских // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 57–64.

23. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией, резистентных к стандартной антиагрегантной терапии / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, Т. В. Русак // Евраз. кардиол. журн. – 2017. – № 4. – С. 16–21.

24. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, Т. В. Русак // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 5. – С. 901–912.

25. Независимые предикторы и прогнозирование инфаркта миокарда в отдалённом периоде у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. И. Русских // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 1109–1120.

26. Клиническая и диагностическая значимость уровня биомаркёров атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко, Т. В. Русак // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 178–195.

27. Клинические исходы и динамика показателей тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, В. В. Шумовец, И. И. Русских // Евраз. кардиол. журн. – 2021. – № 1. – С. 78–86.

28. Результаты семилетнего наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. И. Русских // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 540–556.

29. Независимые предикторы и прогнозирование сердечно-сосудистой смертности в отдалённом периоде у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко // Мед. новости. – 2021. – № 10. – С. 64–69.

30. Ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 1492–1500.

31. Медведева, Е.А. Результаты консервативной стратегии лечения пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE / Е. А. Медведева // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 6. – С. 742–752.

32. Клиническая и экономическая эффективность персонализированной стратегии диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, М. Г. Колядко, О. Л. Полонецкий, В. В. Шумовец // Мед. новости. – 2023. – №3. – С. 73–77.

Тезисы докладов и материалы конференций

33. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов с помощью атомно-силовой микроскопии / Л. В. Кухаренко, С. А. Чижик, Е. С. Дрозд, С. В. Сыроежкин, Ю. В. Селявко, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, Е. А. Медведева // Медэлектроника–2010. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 8–9 дек. 2010 г. / М-во образования Респ. Беларусь [и др.]. – Минск, 2010. – С. 192–194.

34. Использование атомно-силовой микроскопии для диагностики морфофункционального состояния тромбоцитов / Л. В. Кухаренко, С. А. Чижик, Е. С. Дрозд, С. В. Сыроежкин, Ю. В. Селявко, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева // Методологические аспекты сканирующей зондовой микроскопии : сб. докл. IX Междунар. конф., Минск, 12–15 окт. 2010 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; редкол.: С. А. Чижик [и др.]. – Минск, 2010. – С. 156–162.

35. Arterial hypertension influences on clinical outcomes of unstable angina / I. Markava, E. Medvedeva, I. Lazareva, V. Pahuda, L. Helis // 22 European meeting on hypertension and cardiovascular protection : abstr., London, 26–29 Apr.

2012. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, e-Suppl. A. – P. e398. – Abstr. PP.23.286.

36. Assessment of the multi-biomarker approach for prevention of cardiovascular events in patients with unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, M. Koljadko, I. Russkikh, L. Kucharenko, I. Lazareva // *Acute cardiac care congress 2012 : abstr.*, Istanbul, 20–22 Oct. 2012. – [Publ.] *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2012. – Vol. 1, suppl. 1. – P. 127. – Abstr. 377.

37. Correlation between platelet hyperactivity, endothelial dysfunction biomarkers and plasma hemostasis factors in patients with unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, M. Koljadko, L. Kucharenko, I. Russkikh, I. Lazareva, E. Drozd, S. Syroezhkin // *Acute cardiac care congress 2012 : abstr.*, Istanbul, 20–22 Oct. 2012. – [Publ.] *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2012. – Vol. 1, suppl. 1. – P. 128. – Abstr. 379.

38. Исследование функциональной активности тромбоцитов методом атомно-силовой микроскопии / Л. В. Кухаренко, С. А. Чижик, Е. С. Дрозд, С. В. Сыроежкин, М. В. Гольцев, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. В. Лазарева // *Методологические аспекты сканирующей зондовой микроскопии : сб. докл. X междунар. конф.*, Минск, 13–16 нояб. 2012 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; редкол.: С. А. Чижик [и др.]. – Минск, 2012. – С. 189–193.

39. Использование атомно-силовой микроскопии для оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов / Л. В. Кухаренко, С. А. Чижик, Е. С. Дрозд, С. В. Сыроежкин, М. В. Гольцев, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, Е. А. Медведева // *Медэлектроника–2012. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. VII Междунар. науч.-техн. конф.*, Минск, 13–14 дек. 2012 г. / Белорус. гос. ун-т информатики и радиоэлектроники, Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Белорус. ин-т систем. анализа и информац. обеспечения науч.-техн. сферы ; ред. В. С. Улащик [и др.]. – Минск, 2012. – С. 222–224.

40. Plasma myeloperoxidase level can help to determine high risk patients after unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Helis, M. Kaliadka, I. Russkikh, I. Lazareva // *11th International conference of non-invasive cardiovascular imaging : abstr.*, Berlin, 5–8 May 2013. – [Publ.] *J. of Nuclear Cardiol.* – 2013. – Vol. 20, suppl. 1. – P. S40. – Abstr. 139.

41. Prognostic importance of myeloperoxidase in patients with arterial hypertension and unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, I. Lazareva, L. Helis // *ESH 2013 : abstr. book 23rd Eur. meeting on hypertension and cardiovasc. protection*, Milan, 14–17 June 2013. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, e-Suppl. A. – P. e86. – Abstr. 6C.08.

42. Biomarkers in patients with unstable angina with and without arterial hypertension / A. Miadzvedzeva, I. Markava, I. Lazareva, L. Helis // *ESH 2013 :*

abstr. book 23rd Eur. meeting on hypertension and cardiovasc. protection, Milan, 14–17 June 2013. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2013. – Vol. 31, e-Suppl. A. – P. e170. – Abstr. PP.04.92.

43. Predictors and prognostic value of biomarkers in patients and an intermediate or low risk Grace Score / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Helis, I. Lazareva // ESC Congress 2013 : abstr., Amsterdam, Netherlands, 31 Aug. – 4 Sept. 2013. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 413. – Abstr. P2262.

44. Associations of myeloperoxidase, as a marker of oxidative stress and plaque instability, with coronary artery disease and cardiovascular event / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Helis, I. Lazareva // ESC Congress 2013 : abstr., Amsterdam, Netherlands, 31 Aug. – 4 Sept. 2013. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 413. – Abstr. P2263.

45. Prognostic biomarkers in patients with unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Helis, I. Lazareva // ESC Congress 2013 : abstr., Amsterdam, Netherlands, 31 Aug. – 4 Sept. 2013. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 1026. – Abstr. P5557.

46. Independent predictors of cardiovascular complications in patients with unstable angina after coronary bypass / A. Miadzvedzeva, L. Helis, I. Lazareva, I. Markava, N. Shibeka, V. Pahuda, T. Sevrouk, A. Shket // Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH) : abstr. Hypertension Athens 2014, Athens, 13–16 June 2014. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2014. – Vol. 32, suppl. 1. – PP.22.13. – P. e415.

47. Baseline mean platelet volume is associated with residual platelet reactivity in patients with unstable angina and arterial hypertension / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, I. Lazareva // Hypertension 2014 : Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH) : abstr., Athens, 13–16 June 2014. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2014. – Vol. 32, e-Suppl. 1. – P. e33. – Abstr. 3C.04.

48. Определение внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных ИБС методом атомно-силовой микроскопии / Л. В. Кухаренко, Е. С. Дрозд, С. А. Чижик, М. В. Гольцев, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. В. Лазарева // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сб. тр. Междунар. науч. конф. и XI съезда Белорус. обществ. объединения фотобиологов и биофизиков, посвящ. 85-летию Нац. Акад. наук Беларуси, Минск, 17–20 июня 2014 г. : в 2 ч. / Нац. акад. наук Беларуси, М-во образования Респ. Беларусь, Белорус. гос. ун-т, Белорус. респ. фонд фундам. исслед. ; ред. И. Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2014. – Ч. 2. – Минск, 2014. – С. 324–326.

49. Multimarker scale for accessing the effectiveness of secondary prevention in patients with unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Gelis,

V. Shyshko // *Frontiers in CardioVascular Biology 2014 : Third Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science : abstr.*, Barcelona, 4–6 July 2014. – [Publ.] *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 103, suppl. 1. – P. S39. – Abstr. P222.

50. Multimarker prognostic scale for prediction 3 years adverse outcomes in patients with unstable angina / I. Markava, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, I. Lazareva // *ESH 2015 : abstr. book*, Milan, 12–15 June 2015. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, suppl. 1. – P. e271. – Abstr. PP.16.05.

51. Evaluation of resistance to standard antiplatelet therapy in patients undergoing unstable angina / L. Gelis, A. Miadzvedzeva, I. Lazarava, I. Markava, I. Russkikh, M. Kaliadka, T. Rusak, N. Shibeka // *24th Biennial international congress on thrombosis – EMLTD (European and Mediterranean League against Thrombotic Diseases) Congress 2016 : abstr.*, Istanbul, 4–7 May 2016. – [Publ.] *Trombosis Res.* – 2016. – Vol. 141, suppl. 1. – P. S30. – Abstr. C0316.

52. Multifactorial model to predict long-term outcomes in patients survived after unstable angina / A. Miadzvedzeva, L. Gelis, I. Lazarava, I. Markava, I. Russkikh, M. Kaliadka, T. Rusak // *Abstract of the 24th Biennial International Congress on Thrombosis – EMLTD Congress 2016, Istanbul, Turkey, 4–7 May 2016 / guest ed.: A. M. Demir, T. Ulutin, R. Küçükakaya.* – [Publ.] *Trombosis Res.* – 2016. – Vol. 141, suppl. 1. – P. S59.

53. Оценка остаточной реактивности тромбоцитов и её влияние на клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией, принимающих стандартное лечение аспирином и клопидогрелем / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. А. Маркова, И. В. Лазарева, Т. В. Русак, Н. А. Шибеко, И. И. Русских, М. Г. Колядко, А. В. Тамашевский, Ю. М. Гармаза // *Кардиология на перекрестке наук : тез. докл. VII Междунар. конгр. совместно с XI Междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 11–13 мая 2016 г. / Федер. агентство науч. орг. России, Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр» ; под. ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Н. Новгород ; Тюмень, 2016. – С. 145.*

54. Клинические и лабораторные критерии, ассоциированные с развитием неблагоприятных исходов у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. А. Маркова, Т. В. Русак, И. И. Русских, Н. А. Шибеко // *Кардиология на перекрестке наук : тез. докл. VII Междунар. конгр. совместно с XI Междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 11–13 мая 2016 г. / Федер. агентство науч. орг. России, Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр» ; под. ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Н. Новгород ; Тюмень, 2016. – С. 146.*

55. Клинические исходы и оценка остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией, принимающих аспирин и клопидогрел / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. А. Маркова, И. В. Лазарева, Т. В. Русак, Н. А. Шибeko, И. И. Русских, М. Г. Колядко, А. В. Тамашевский, Ю. М. Гармаза // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12–13 мая 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Нац. акад. наук Беларуси, Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2016.– С. 167–170.

56. Independent laboratory predictors of the risk of recurrent cardiovascular events in patients with unstable angina / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rousak, I. Rousskich, N. Shibeka // ESH 2016 : abstr. book, Paris, 10–13 June 2016. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2016. – Vol. 34, suppl. 2. – P. e229. – Abstr. PP.18.02.

57. Evaluation of platelet-plasma hemostasis in patients with unstable angina and arterial hypertension / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rousak, I. Rousskich, A. Tamasheuski // ESH 2016 : abstr. book, Paris, 10–13 June 2016. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2016. – Vol. 34, suppl. 2. – P. e230. – Abstr. PP.18.05.

58. Клинические исходы у лиц с нестабильной стенокардией при выявленной резистентности к стандартным дозам антиагрегантной терапии / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, А. В. Тамашевский // Кардиология 2016: вызовы и пути решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сент. 2016 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2016. – С. 441.

59. Прогнозирование неблагоприятных исходов у лиц с нестабильной стенокардией с учетом выявленной резистентности к антиагрегантной терапии / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. В. Лазарева // Кардиология 2016: вызовы и пути решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сент. 2016 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2016. – С. 595–596.

60. Индивидуальная профилактика повторных коронарных событий лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева, Н. А. Шибeko // Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван, 10–11 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 86.

61. Оценка перфузии миокарда после выполнения стентирования коронарных артерий у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. В. Лазарева // Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван, 10–11 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 124.

62. Метод коррекции антитромботической терапии при выявленной резистентности к клопидогрелу у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева *Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)* : тез. 3-го Всемир. Конгр. совместно с 8-ой Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 20–22 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № 3, прил. 1. – С. 286–287.

63. Эффективность динамического контроля агрегации тромбоцитов и коррекции антитромботической терапии у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева // *Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)* : тез. 3-го Всемир. Конгр. совместно с 8-ой Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 20–22 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № 3, прил. 1. – С. 287–288.

64. Клиническое значение выявленной резистентности тромбоцитов к стандартной антиагрегантной терапии у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. В. Лазарева // *Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешённые вопросы* : тез. 5-й Всерос. конф., Самара, 21–22 окт. 2016 г. / *Рос. кардиол. о-во [и др.]*. – Самара, 2016. – С. 100–101.

65. Метод коррекции антитромботической терапии при выявленной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у лиц с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, И. В. Лазарева // *Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешённые вопросы* : тез. 5-й Всерос. конф., Самара, 21–22 окт. 2016 г. / *Рос. кардиол. о-во [и др.]*. – Самара, 2016. – С. 101–102.

66. Способ оценки атеротромбогенного риска у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, Т. В. Русак, И. И. Русских // *Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь*, Минск, 15–16 декабря 2016 г. – [Опубл. в журн.] *Кардиология в Беларуси*. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 878.

67. Шкала стратификации риска повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, Т. В. Русак, И. И. Русских // *Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь*, Минск, 15–16 декабря 2016 г. – [Опубл. в журн.] *Кардиология в Беларуси*. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 879.

68. Частота выявления и способ коррекции резистентности к клопидогрелу у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л.

Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева // Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск, 15–16 декабря 2016 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 879–880.

69. Частота выявления и способ коррекции резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева // Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск, 15–16 декабря 2016 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 880–881.

70. Независимые лабораторные предикторы риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских // Российские дни сердца : [сб. тез.] V междунар. образоват. форума, Москва, 30 марта – 1 апр. 2017 г. / Рос. кардиол. о-во. – М., 2017. – С. 124.

71. Клиническое значение тестирования функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией при консервативной стратегии лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских // Актуальные вопросы кардиологии: междисциплинарный консенсус при коморбидной патологии : докл. Респ. науч.-практ. конф. междунар. участием, Минск, 19 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 508–512.

72. Оценка связи полиморфного варианта гена CYP2C19*2 с резистентностью к клопидогрелу у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, И. И. Русских, И. В. Лазарева, А. В. Зураев, С. Ф. Золотухина // Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане : тез. респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ташкент, 25–26 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология Узбекистана. – 2017. – № 2. – С. 148–149.

73. Сцинтиграфическая оценка перфузии миокарда после выполнения стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. В. Врублевская, И. В. Лазарева, И. И. Русских // Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане : тез. респ. науч.-практ. конф. междунар. участием, Ташкент, 25–26 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология Узбекистана. – 2017. – № 2. – С. 217–218.

74. Laboratory predictors of the risk of adverse outcomes in unstable angina and arterial hypertension / I. Lazareva, A. Miadzedzeva, L. Gelis, I. Rousskikh // ESH 2017 : abstr. book, Milan, 16–19 June 2017. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2017. – Vol. 35, suppl. 2. – P. e201. – Abstr. PP.14.12.

75. Medvedeva, A. Independent laboratory predictors of the risk of recurrent cardiovascular events in patients undergoing unstable angina with conservative treatment strategy / A. Medvedeva, L. G. Gelis, I. V. Lazareva // ESC Congress 2017 : abstr., Barcelona, 26–30 Aug. 2017. — [Publ.] Eur. Heart J. — 2017. — Vol. 38, suppl. 1. — P. 793. — Abstr. P3665.

76. Evaluation of communication polymorphic variant CYP2C19 * 2 gene with resistance to clopidogrel in patients with unstable angina / A. Medvedeva, L. G. Gelis, I. V. Lazareva, A. Zuraev, V. Budevich, I. Mosse, S. Zalatukhina // ESC Congress 2017 : abstr., Barcelona, Spain, 26–30 Aug. 2017. — [Publ.] Eur. Heart J. — 2017. — Vol. 38, suppl. 1. — P. 797. — Abstr. P3678.

77. Koljadko, M. The detection rate and clinical significance of high residual platelet reactivity in patients with unstable angina and conservative treatment strategy / M. Koljadko, A. Medvedeva, L. Gelis // IFCC WORLDLAB Durban 2017 : abstr. 23rd Int. Congr. of Clin. Chem. and Lab. Med., Durban, 22–25 Oct. 2017. — [Publ.] Clin. Chem. and Lab. Med. — 2017. — Vol. 55, suppl. 2. — P. S1634. — Abstr. T178.

78. Koljadko, M. Method of correction antithrombotic therapy in detecting resistance to clopidogrel in persons with unstable angina / M. Koljadko, A. Medvedeva, L. Gelis // IFCC WORLDLAB Durban 2017 : abstr. 23rd Int. Congr. of Clin. Chem. and Lab. Med., Durban, 22–25 Oct. 2017. — [Publ.] Clin. Chem. and Lab. Med. — 2017. — Vol. 55, suppl. 2. — P. S1635. — Abstr. T179.

79. Клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Санкт-Петербург, 24–27 окт. 2017 г. / Рос. кардиол. о-во. — СПб., 2017. — С. 677.

80. Полиморфизм гена CYP2C19* у пациентов с нестабильной стенокардией и признаками лабораторной резистентности к клопидогрелу / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, А. В. Зураев, С. Ф. Золотухина // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Санкт-Петербург, 24–27 окт. 2017 г. / Рос. кардиол. о-во. — СПб., 2017. — С. 703.

81. Продленная двойная антиагрегантная терапия у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских, О. Л. Полонецкий // ФАКТ plus 2018 : сб. тез. 3-го Междунар. форума АнтиКоагулянт. + антиагрегант. Терапии 2018, Москва, 22–24 марта 2018 г. / Рос. кардиол. о-во [и др.] — М., 2018. — С. 37.

82. Независимые лабораторные предикторы риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских, О. Л. Полонецкий // ФАКТ plus 2018 : сб. тез. 3-го Междунар. форума АнтиКоагулянт. + антиагрегант. Терапии 2018, Москва, 22–24 марта 2018 г. / Рос. кардиол. о-во [и др.] – М., 2018. – С. 38.

83. Хирургическая реваскуляризация миокарда у пациентов с постинфарктной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, Н. А. Шибeko, Ю. П. Островский // ФАКТ plus 2018 : сб. тез. 3-го Междунар. форума АнтиКоагулянт. + антиагрегант. Терапии 2018, Москва, 22–24 марта 2018 г. / Рос. кардиол. о-во [и др.] – М., 2018. – С. 282.

84. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным стентированием коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских, О. Л. Полонецкий // VI Евразийский конгресс кардиологов : тез., Москва, 18–19 апр. 2018 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2018. – С. 37.

85. Лабораторные предикторы риска развития повторных кардиоваскулярных событий у пациентов с перенесенной нестабильной стенокардией при консервативной стратегии лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, И. И. Русских, Н. А. Шибeko // VI Евразийский конгресс кардиологов : тез., Москва, 18–19 апр. 2018 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2018. – С. 38–39.

86. Медведева, Е. А. Оценка функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией при разных стратегиях лечения / Е. А. Медведева // Российские дни сердца : сб. тез. VI Междунар. образоват. форум, Санкт-Петербург, 19–21 апр. 2018 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2018. – С. 199.

87. Evaluation of platelet-plasma haemostasis in patients with unstable angina and stenting of the coronary arteries in the presence of hypertension / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, I. Rousskikh, A. Zourav // ESH 2018 : abstr. book, Barcelona, 8–11 June 2018. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e58.

88. Laboratory predictors of the risk of recurrent cardiovascular events in patients with unstable angina and arterial hypertension and stenting of the coronary arteries / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, I. Rousskikh // ESH 2018 : abstr. book, Barcelona, 8–11 June 2018. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e56.

89. Изменения системы гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием на работающем сердце / Е. Медведева, Л. Гелис, А. Багамазау, С. Пашкевич, Д. Коваленко // Congress on

open issues in thrombosis and hemostasis : тез. объедин. междунар. конгр. совместно с 9-ой Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Санкт-Петербург, 4–6 окт. 2018. – СПб., 2018. – С. 169–170.

90. Изменения в системе гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения / Е. Медведева, Л. Гелис, И. Русских, И. Лазарева, А. Шкет // Congress on open issues in thrombosis and hemostasis : тез. объедин. междунар. конгр. совместно с 9-ой Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Санкт-Петербург, 4–6 окт. 2018. – СПб., 2018. – С. 171.

91. Независимые предикторы риска повторных кардиоваскулярных событий у пациентов с нестабильной стенокардией при консервативной стратегии лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, Т. В. Русак // Российские дни сердца : сб. тез. VII Междунар. образоват. форума, Санкт-Петербург, 18–20 апр. 2019 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2019. – С. 159.

92. Отдаленные результаты коронарного шунтирования у пациентов с Q-инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, В. В. Шумовец // Российские дни сердца : сб. тез. VII Междунар. образоват. форума, Санкт-Петербург, 18–20 апр. 2019 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2019. – С. 187.

93. Анализ повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нестабильной стенокардией при консервативной стратегии лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, Т. В. Русак // V съезд Евразийской ассоциации терапевтов : сб. тез., Минск, 16–17 мая 2019 г. / ЕАТ. – Минск, 2019. – С. 56.

94. Evaluation of platelet aggregation by impedance aggregatometry in patients with unstable angina / E. Medvedeva, L. Gelis, M. Kaliadka, I. Lazareva // 23rd IFCC-EFLM European congress of clinical chemistry and laboratory medicine : abstr., Barcelona, 19–23 May 2019 / IFCC-EFLM, Spanish Soc. of Lab. Med. – [Publ.] Clin. Chim. Acta. – 2019. – Vol. 493, suppl. 1. – P. s188–s189.

95. Long-term results of coronary artery bypass surgery in patients with Q-myocardial infarction and postinfarction angina / A. Medvedeva, L. Gelis, I. Lazareva, N. Rineiska, V. Shumovets, D. Kovalenko, S. Pashkevitch // Heart Failure 2019 – 6th World Congress on Acute Heart Failure : abstr., Athens, 25–28 May 2019 / ESC. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, suppl. 1. – P. 553.

96. Cardiovascular risk biomarkers in patients with unstable angina and conservative treatment strategy / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, M. Kaliadka, T. Rousak // ESH 2019 : abstr. book, Milan, 21–24 June 2019. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2019. – Vol. 37, suppl. 1. – P. e183.

97. Laboratory predictors of cardiovascular risk in patients with unstable angina and a conservative treatment strategy / I. Lazareva, A. Miadzvedzeva, L. Gelis, M. Kaliadka, T. Tsapko // ESH 2019 : abstr. book, Milan, 21–24 June 2019. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2019. – Vol. 37, suppl. 1. – P. e243.

98. Predictors of the risk of recurrent cardiovascular events in patients with unstable angina with conservative treatment strategy / I. Lazareva, E. Medvedeva, L. Gelis, I. Rousskikh, N. Shibeka // ESC Congress 2019 together with World congress of cardiology : abstr., Paris, France, 31 Aug. – 4 Sept. 2019. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, suppl. 1. – P. 3415. – Abstr. P5542.

99. Контролируемая антиагрегантная терапия у пациентов с нестабильной стенокардией и эндоваскулярной стратегией лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. И. Русских, И. В. Лазарева // VIII Евразийский конгресс кардиологов : тез., Москва, 27–28 мая 2020 г. – М., 2020. – С. 48–49.

100. Особенности состояния коронарного русла и лабораторных маркёров атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией с разными степенями риска по шкале GRACE / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, И. В. Лазарева, О. Л. Полонецкий, // Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов 2020, Казань, 29 сент. 2020 г. – 1 окт. 2020 г. / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2020. – С. 663.

101. Состояние тромбоцитарно–плазменного гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Ю. П. Островский, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, И. И. Русских, Т. А. Гинько // Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов 2020, Казань, 29 сент. 2020 г. – 1 окт. 2020 г. / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2020. – С. 799.

102. Лабораторные маркёры атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко, Т. В. Русак // Российский Форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии : сб. материалов, Москва, 8–10 окт. 2020 г. – М., 2020. – С. 79.

103. Состояние системы гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, В. В. Шумовец, И. И. Русских // Российский Форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии : сб. материалов, Москва, 8–10 окт. 2020 г. – М., 2020. – С. 149.

104. Результаты стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией за пятилетний период наблюдения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. В. Лазарева, В. В. Прибыльская // Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2020 : тез. междунар. конф., Москва, 14–15 окт. 2020 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2020. – С. 70–71.

105. Long-term results of coronary artery bypass surgery in patients with unstable angina / A. A. Medvedeva, S. Hisamo, L. Gelis, I. Lazarava, M. Koliadka, V. Shumovets // HFA Discoveries Abstract. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, suppl. 1. – P. 116. – Abstr. P608.

106. Возможности лабораторной диагностики нестабильной атеросклеротической бляшки у пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, И. В. Лазарева, О. Л. Полонецкий, Н. П. Стриго // Российские дни сердца : сб. тез. VIII Междунар. образоват. форума, Санкт-Петербург, 22–24 апр. 2021 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2021. – С. 130.

107. Отдаленные результаты коронарного шунтирования у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, В. В. Шумовец, М. Г. Колядко, Т. В. Цапко // Российские дни сердца : сб. тез. VIII Междунар. образоват. форума, Санкт-Петербург, 22–24 апр. 2021 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2021. – С. 283.

108. Независимые предикторы и прогнозирование инфаркта миокарда в отдалённом периоде у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко // IX Евразийский конгресс кардиологов : тез., online, 24–25 мая 2021 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – [Б. м.], 2021. – С. 55.

109. Независимые предикторы сердечно-сосудистой смертности у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий за семилетний период наблюдения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко // IX Евразийский конгресс кардиологов : тез., online, 24–25 мая 2021 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – [Б. м.], 2021. – С. 55–56.

110. Risk factors and predictors of heart failure progression in patients with unstable angina and coronary artery stenting [Electronic resource] / A. Medvedeva, L. Gelis, O. Polonetsky, I. Lazarava, M. Koliadka // Heart Failure 2021, online congress, 29 June – 1 July 2021. – Mode of access: <https://esc365.escardio.org/presentation/233765>. – Date of access: 12.09.2021.

111. Независимые предикторы повторных кардиоваскулярных событий у пациентов с нестабильной стенокардией и консервативной

стратегией лечения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, Т. В. Кузнецова // Кардиология на марше 2021 : тез. ежегод. Всерос. научн.-практ. конф. и 61-й сес. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 7–9 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиол. вестн. – 2021. – Т. 16, спецвып. – С. 62.

112. Новые возможности оптимизации тактики ведения пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, Т. В. Кузнецова // Кардиология на марше 2021 : тез. ежегод. Всерос. научн.-практ. конф. и 61-й сес. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 7–9 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиол. вестн. – 2021. – Т. 16, спецвып. – С. 65.

113. Клиническое и прогностическое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, Т. В. Русак // Тезисы докладов II Съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16–17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. – С. 132–133.

114. Отдаленные результаты коронарного шунтирования и независимые предикторы развития дисфункции шунтов у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, В. В. Шумовец, И. И. Русских, И. В. Лазарева // Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конф. по клинической гемостазиологии и гемореологии : сб. материалов, Москва, 17–19 марта 2022 г. – М., 2022. – С. 134.

115. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. И. Русских, И. В. Лазарева // Кардиология XXI века: альянсы и потенциал : Третий Всерос. науч.-образоват. форум с междунар. участием. Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология : XIII науч.-практ. конф. с междунар. участием. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии : XXI семинар молодых ученых : материалы, Томск, 28–29 апр. 2022 г. / Рос. акад. наук, Том. нац. исслед. мед. центр, науч.-исслед. ин-т кардиологии ; под ред. А. А. Бощенко. – Томск, 2022. – С. 71–72.

116. Сравнительные результаты семилетнего наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией при эндоваскулярной и хирургической стратегиях лечения [Электронный ресурс] / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, И. В. Лазарева, М. Г. Колядко, В. В. Шумовец // X Евразийский конгресс кардиологов : тез., онлайн-трансляция, 16–17 мая 2022 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – С. 29. – Режим доступа: <http://cardio->

eur.asia/media/files/conferences/16_17_may_2022/thesis.pdf. – Дата доступа: 20.05.2022.

117. Features of platelet hemostasis in patients with unstable angina and on pump coronary artery bypass grafting / E. Medvedeva, L. Gelis, M. Kaliadka, I. Lazareva, V. Shumovets, T. Ginko, T. Rusak // IFCC WorldLab Seoul 2022 : abstr. book 24th Int. Congr. of Clin. Chemistry and Laboratory Medicine, 16th Asia-Pacific Congr. of Clin. Biochemistry, Coex, Seoul, Korea, 26–30 June 2022. – [Publ.] Clin. Chim. Acta. – Vol. 530, spec. iss. – P. S80–S81. – Abstr. T069.

118. Features of hemostasis in patients with unstable angina and coronary artery bypass grafting / E. Medvedeva, L. Gelis, M. Kaliadka, I. Lazareva, V. Shumovets, T. Rusak // IFCC WorldLab Seoul 2022 : abstr. book 24th Int. Congr. of Clin. Chemistry and Laboratory Medicine, 16th Asia-Pacific Congr. of Clin. Biochemistry, Coex, Seoul, Korea, 26–30 June 2022. – [Publ.] Clin. Chim. Acta. – Vol. 530, spec. iss. – P. S81. – Abstr. T070.

119. Независимые предикторы дисфункции шунтов у пациентов с нестабильной стенокардией по результатам семилетнего наблюдения / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, В. В. Шумовец, М. Г. Колядко, И. В. Лазарева // Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : тез. Рос. нац. конгр. кардиологов, Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022. – Казань, 2022. – С. 506.

120. Персонализированный подход к анти тромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, В. В. Шумовец, М. Г. Колядко, И. В. Лазарева // Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : тез. Рос. нац. конгр. кардиологов, Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022. – Казань, 2022. – С. 518.

Инструкции

121. Методы прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами : инструкция по применению № 233-1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.04.2010 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; Л. Г. Гелис, Ю. П. Островский, Н. А. Шибeko, Е. А. Медведева. – Минск, 2010. – 8 с.

122. Метод диагностики атеротромбогенного риска, вероятности развития и профилактики тромбоишемических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией : инструкция по применению № 148-1113 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.11.2013 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова. – Минск, 2013. – 10 с.

123. Метод оценки риска развития повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией : инструкция по применению № 036-0716 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.09.2016 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева. – Минск, 2016. – 5 с.

Патенты

124. Способ прогнозирования повторного коронарного события у пациента с нестабильной стенокардией в течение 30 дней : пат. ВУ 20255 / И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис. – Опубл. 30.08.2016.

125. Способ оценки риска развития повторных коронарных событий у пациента с нестабильной стенокардией в течение 1 года : пат. ВУ 20352 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова. – Опубл. 30.08.2016.

126. Способ оценки атеротромбогенного риска развития в течение года повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22420 / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак. – Опубл. 28.02.2019.

127. Способ профилактики развития тромботических осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22421 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева. – Опубл. 28.02.2019.

128. Способ скрининг-диагностики тромбогенного риска развития коронарных осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22422 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева. – Опубл. 28.02.2019.

РЭЗІЮМЭ

Мядзведзева Алена Аляксандраўна

Нестабільная стэнакардыя: персаніфікаваная стратэгія дыягностыкі, прагназавання і прафілактыкі сардэчна-сасудзістых ускладненняў

Ключавыя словы: нестабільная стэнакардыя, біямаркеры атэратрамбозу і нестабільнага гемастазу, стэнтаванне каранарных артэрый, каранарнае шунтаванне, антытрамбатычная тэрапія, персаніфікаваная стратэгія.

Мэта даследавання: распрацоўка персаніфікаванай стратэгіі дыягностыкі, прагназавання і прафілактыкі сардэчна-сасудзістых ускладненняў у пацыентаў з нестабільнай стэнакардыяй на падставе клініка-інструментальных даных, лабараторных маркераў атэратрамбозу і нестабільнага гемастазу.

Метады даследавання: клінічная ацэнка, лабараторны метады (трапанін I, міелапераксідаза, ваСРБ, NTproBNP, гомацыстэін, ліпідны спектр, D-дымеры, тэст генерацыі трамбіну), праточная цытаметрыя, атамна-сілавая мікраскапія, рэхакардыяграфія, каранараангіяграфія.

Вынікі і іх навізна: Упершыню вызначана дыягнастычная і прагнастычная каштоўнасць біямаркераў каранарнага атэратрамбозу, верыфікаванага з дапамогай каранараангіяграфіі з ацэнкай прыкмет нестабільнасці атэрасклератычнай бляшкі.

Упершыню праведзена комплексная ацэнка нестабільнай плыні ішэмічнай хваробы сэрца з вызначэннем клініка-інструментальных прыкмет гемадынамічнай і электрафізіялагічнай нестабільнасці міякарда, а таксама біямаркераў каранарнага атэратрамбозу, нестабільнасці клетачна-плазмавага і сасудзістага гемастазу, што дазволіла распрацаваць персаніфікаваную стратэгію дыягностыкі, прагназавання і прафілактыкі сардэчна-сасудзістых ускладненняў у пацыентаў з нестабільнай стэнакардыяй. Даказана клінічная і эканамічная эфектыўнасць персаніфікаванай прафілактыкі сардэчна-сасудзістых ускладненняў у пацыентаў з нестабільнай стэнакардыяй пры дапамозе антытрамбатычнай тэрапіі пад кантролем.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя магчыма выкарыстаць для эфектыўнага лячэння пацыентаў з нестабільнай стэнакардыяй.

Галіна прымянення: кардыялогія, кардыяхірургія.

РЕЗЮМЕ

Медведева Елена Александровна

Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, биомаркеры атеротромбоза и нестабильности гемостаза, стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование, антитромботическая терапия, персонифицированная стратегия.

Цель исследования: разработать персонифицированную стратегию диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией на основе клинико-инструментальных данных, лабораторных маркёров атеротромбоза и нестабильности гемостаза.

Методы исследования: клиническая оценка, лабораторный метод (тропонин I, миелопероксидаза, вЧСРБ, NTproBNP, гомоцистеин, липидный спектр, D-димеры, тест генерации тромбина), проточная цитометрия, атомно-силовая микроскопия эхокардиография, коронароангиография.

Результаты. Впервые установлена диагностическая и прогностическая ценность биомаркёров коронарного атеротромбоза, верифицированного коронароангиографией с оценкой признаков нестабильности атеросклеротической бляшки для пациентов с нестабильной стенокардией.

Впервые проведена комплексная оценка нестабильного течения ИБС с определением клинико-инструментальных признаков гемодинамической и электрофизиологической нестабильности миокарда, а также биомаркёров коронарного атеротромбоза, нестабильности клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза, что позволило разработать персонифицированную стратегию диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией. Доказана клиническая и экономическая эффективность персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с нестабильной стенокардией, основанная на контролируемой антитромботической терапии.

Рекомендации по применению: полученные данные могут быть использованы для эффективного лечения пациентов нестабильной стенокардией.

Область применения: кардиология, кардиохирургия.

SUMMARY

Medvedeva Elena Alexandrovna

Unstable angina: personalized strategy for diagnosis, prognosis, and prevention of cardiovascular complications

Keywords: unstable angina, biomarkers of atherothrombosis and unstable hemostasis, coronary stents, coronary artery bypass grafting, antithrombotic therapy, personalized strategy.

Purpose: to develop a personalized strategy for diagnosis, prognosis, and prevention of cardiovascular complications in patients with unstable angina on the basis of clinical and instrumental data, laboratory markers of atherothrombosis and unstable hemostasis.

Methods: clinical assessment, laboratory method (troponin I, myeloperoxidase, highly sensitive C-reactive protein, NTproBNP, homocysteine, lipid spectrum, D-dimer, thrombin generation assay), flow cytometry, atomic force microscopy, echocardiography, coronary angiography.

Results and their novelty: We were the first to establish the diagnostic and prognostic value of biomarkers of coronary atherothrombosis verified by coronary angiography with assessment of signs of atherosclerotic plaque instability.

For the first time, a comprehensive assessment of unstable coronary artery disease (CAD) was carried out, determining clinical and instrumental signs of hemodynamic and electrophysiological myocardial instability as well as biomarkers of coronary atherothrombosis, instability of cellular-plasma and vascular hemostasis, which allowed to develop a personalized strategy for diagnosis, prognosis, and prevention of cardiovascular complications in patients with unstable angina. It has been proven that personalized prevention of cardiovascular complications based on controlled antithrombotic therapy is clinically and economically effective in patients with unstable angina.

Recommendations for use: the data obtained can be used for effective treatment of patients with unstable angina.

Area of use: cardiology, cardiac surgery.

МЕДВЕДЕВА
Елена Александровна

**НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ:
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Ответственный за выпуск Е.А. Медведева

Подписано в печать 17.05.2023. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Усл.печ.л. 3,42. Уч.-изд.л. 3,13

Тираж 60 экз. Заказ 172.

Республиканское унитарное предприятие «Информационно-
вычислительный центр Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий

№ 2/41 от 29.01.2014.

ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.