

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г.

Цель. Стратифицировать группы риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией (НС) в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев).

Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов с НС, которые, в зависимости от клинического течения болезни, были разделены на 2 группы: с/без развития неблагоприятных исходов (летальность, инфаркт миокарда, возвратная НС, потребность в срочной реваскуляризации миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости).

Определялись биомаркеры, лежащие в основе патогенеза развития НС.

Результаты. Независимыми и доступными предикторами явились МРВ, фибриноген и фракция выброса миокарда ЛЖ. Вероятность развития неблагоприятных исходов НС при уровне МРВ $\geq 9,1$ fl (чувствительность 44%, специфичность — 79%), фибриногена $>4,4$ г/л (чувствительность 62%, специфичность — 62%), фракции выброса $\leq 54\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 97%) увеличивается в 10 раз. Разработанная скрининговая шкала стратификации риска позволяет с высокой точностью (чувствительность — 62,5%, специфичность — 89,0%, AUC = 0,799) выделять группы высокого риска повторных коронарных событий среди лиц с НС.

Заключение. Динамическая оценка биомаркеров МРВ, фибриногена и ФВ ЛЖ важна для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

Ключевые слова: прогноз, нестабильная стенокардия, повторные коронарные события.

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь.

Маркова И. А.* — мл. науч. сотрудник лаборатории хирургии сердца, Медведева Е. А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории хирургии сердца, врач-кардиолог кардиотерапевтического отделения № 2, Гелис Л. Г. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
inha.markava@gmail.com

НС — нестабильная стенокардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса миокарда левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, Тв — тромбиновое время, ПТв — протромбиновое время, Фг — фибриноген, АТ III — антитромбин III, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, МПО — миелопероксидаза, ГЦ — гомоцистеин, ФрВ — фактор Виллебранда, МРВ — показатель среднего объема тромбоцитов, BNP — предиктор ишемической дисфункции миокарда.

Рукопись получена 12.08.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 18–22

Predicting the long-term risk of repeat coronary events in patients with unstable angina

Markova I. A., Medvedeva E. A., Gelis L. G.

Aim. To stratify the patients with unstable angina (UA) by the levels of long-term (12 month) risk of repeat coronary events.

Material and methods. The study included 180 UA patients, who were divided into two groups: with or without adverse outcomes (death, myocardial infarction, recurrent UA, urgent myocardial revascularisation, life-threatening cardiac arrhythmias and blockades) during the follow-up period. The levels of biomarkers of UA pathogenesis were also measured.

Results. Independent risk predictors included mean platelet volume (MPV), fibrinogen, and left ventricular ejection fraction (LVEF). The risk of adverse UA outcomes in patients with MPV levels $\geq 9,1$ fl (sensitivity 44%, specificity 79%), fibrinogen levels $>4,4$ g/l (sensitivity 62%, specificity 62%), and LVEF levels $\leq 54\%$ (sensitivity 83%, specificity 97%) is increased 10 times. The proposed screening

scale for risk stratification is highly effective (sensitivity 62,5%, specificity 89,0%, AUC=0,799) in the identification of UA patients at a high risk of repeat coronary events.

Conclusion. The dynamic assessment of such biomarkers as MPV, fibrinogen, and LVEF is important for early, effective pharmacological and invasive treatment, as well as for effective secondary prevention of repeat coronary events.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 18–22

Key words: prognosis, unstable angina, repeat coronary events.

Republican Research Centre "Cardiology", Minsk, Belarus Republic.

Нестабильная стенокардия (НС) является одним из наиболее распространенных клинических проявлений острого коронарного синдрома (ОКС). Основная опасность нестабильной стенокардии заключается в повышенном риске развития инфаркта миокарда (ИМ) и летального исхода, несмотря на современное медикаментозное лечение. У пациентов с НС трансформация в ИМ на стационарном этапе достигает 6–8%; в течение года у 12–14% таких лиц развивается нефатальный ИМ. Через 5 лет у больных с нестабильным течением ИБС ИМ возникает в 22–39% случаев, причем у 58% из них — с фатальным исходом [1]. Общепринятое мнение о том, что прогноз при НС благоприятнее, чем у лиц с инфарктом миокарда, не соответствует действительности.

На самом деле уровень госпитальной (3–4%) и долгосрочной (5-летней) смертности (17–19%) у лиц с НС не отличается, а в некоторых случаях даже превышает таковой при ИМ с и без подъема сегмента ST [2–5].

Разработка программ оценки тромбогенного риска и ранней диагностики коронарного атеротромбоза является весьма актуальной и по сей день, так как лечебно-диагностическая тактика у пациентов с ИБС зачастую проводится не на ранних, а на поздних стадиях развития — при наличии явных клинических признаков тромбоишемических осложнений и развитии острых сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний день стратификация групп высокого риска развития сердечно-сосу-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от клинического течения нестабильной стенокардии

Показатель	ОГ1 (благоприятное течение)	ОГ 2 (осложненное течение)	p
Количество пациентов, n (%)	102 (57%)	78 (43%)	-
Средний возраст (лет)	58 ± 6,4	60 ± 6,2	0,025
Мужчины, n (%)	69 (67%)	60 (76,9%)	0,171
Сахарный диабет, n (%)	20 (19,6%)	27 (34,6%)	0,023
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (49%)	52 (66,7%)	0,018
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (6, 9%)	16 (20, 5%)	0,007
Локальная скорость быстрого наполнения (Е), м/с	0,73 (0,70;0,75)	0,69 (0,67;0,72)	0,048
Локальная скорость позднего наполнения (А), м/с	0,67 (0,65;0,68)	0,65 (0,63;0,68)	0,0348
Соотношение Е/А	0,93 (0,90;0,95)	0,86 (0,82;0,89)	0,018
ИЛСМ, ед	1,2±0,1	1,3±0,1	0,03
Фракция выброса ЛЖ, %	56 (55,1;58,5)	52 (53,1;54,3)	<0,0001
Среднее количество пораженных КА, ед.	3,4 ± 0,5	3,6 ± 0,4	0,058
GRACE, баллы	75,6±21,1	98,9±20,3	<0,0001

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ИЛСМ — индекс локальной сократимости миокарда.

дистых заболеваний основана на концепции факторов, разработанных в ходе Фремингемского исследования. Для оценки степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС используется шкала Grace, а также критерии высокого риска, рекомендованные Американской Ассоциацией кардиологов. Стратификация групп высокого риска среди лиц с НС проводится, в основном, по клинико-инструментальным признакам без комплексной оценки показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, маркеров эндотелиальной дисфункции и системной воспалительной реакции, играющих важнейшую патогенетическую роль в обострении ишемической болезни сердца.

Комплексная оценка клинико-биохимических маркеров атеротромбогенеза позволит улучшить качество ранней диагностики коронарного тромбоза, особенно у пациентов без ярко выраженных клинических признаков, представляющих непосредственную угрозу для развития жизнеопасных осложнений [6–9].

Цель работы — на основе комплексной оценки клинико-биохимических маркеров атеротромбогенеза стратифицировать группы риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев).

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование для выявления независимых биохимических предикторов повторных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом

РНПЦ “Кардиология”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Было обследовано 180 пациентов с НС. Диагноз ставился на основании клинической картины, анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования. Диагностика НС проводилась на основе ведущих клинических признаков (продолжительность ангинозной боли), гемодинамических параметров, показателей ЭКГ, снятых во время коронарного приступа, и оценки кардиоспецифичных ферментов. Критериями включения явились: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия длительностью не более 2 недель от начала обострения, ассоциированная с ЭКГ — признаками острой ишемии миокарда (элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T); уровень тропонина менее 0,01 нг/л. Критериями исключения являлись: наличие недостаточности кровообращения ПБ и выше (по Стражеско-Василенко); острый инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения; тромбоэмболия легочной артерии; тромбоз нижних конечностей и другие острые воспалительные заболевания различных органов и систем. В исследовании изучался риск возникновения следующих конечных точек: летальные исходы; острый ИМ; возвратная нестабильная стенокардия; жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости ишемического генеза; потребность в проведении срочных эндоваскулярных вмешательств или хирургической реваскуляризации миокарда. В зависимости от исходов заболевания основную выборку разделили на 2 группы: с благоприятным (ОГ 1) и неблагоприятным (с развитием вышеуказанных осложнений) (ОГ 2) течением болезни. Клинико-

Таблица 2

Клинические исходы у лиц с НС в отдаленные (12 месяцев) сроки наблюдения

Осложнения	1–3 месяца	3–6 месяцев	6–12 месяцев	Всего случаев, n (%)
Возвратная стенокардия, n (%)	35 (45%)	4 (5%)	2 (3%)	41 (52,6%)
ИМ с зубцом Q, n (%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)	-	5 (6,4%)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, n (%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	-	4 (5,1%)
Коронарное шунтирование, n (%)	10 (12,8%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	12 (15,4%)
ЧКВ и стентирование КА, n (%)	11 (14%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	14 (17,9%)
Летальность, n (%)	1 (1,3%)	-	1 (1,3%)	2 (2,6%)
Всего событий, n (%)	64 (82%)	9 (12%)	5 (6%)	78

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Сравнительная характеристика изучаемых биомаркеров

Показатель	ОГ1 (n=102)	ОГ2 (n=78)	p
МПО, пмоль/л	280 (245/330)	360 (289/407)	0,0001
ГЦ, мкмоль/л	12,8 (11,7/17)	15,2 (12,1/17,6)	0,01
Фибриноген, г/л	4,3 (3,7/5,1)	4,8 (3,8/5,7)	0,049
ФрВ, %	121 (72,6/143)	160,5 (110/222)	0,0001
MPV, fl	8,7 (8,4/9,1)	9,1 (8,4/9,8)	0,04
Адр., степень, %	55 (44/61)	84 (35,3/77,8)	0,02
АДФ _{2,5*} степень, %	62 (54 /74)	78 (50 /77)	0,05
Д-димеры, мкг/л	248 (180/405)	370 (234/521)	0,01
BNP, пг/мл	50 (25/91)	133 (55/223)	< 0,0001

анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от клинического течения НС представлена в таблице 1.

Несмотря на выявленные различия у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением болезни (табл. 1), при оценке риска по шкале GRACE сумма баллов в среднем не превышала 98,9 и соответствовала невысокой вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки наблюдения данной выборки пациентов, перенесших НС. Лица ОГ2 отличались частотой встречаемости сопутствующей патологии в анамнезе, более выраженной нестабильностью миокарда и сниженной фракцией выброса миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ).

На стационарном этапе все пациенты получали бета-адреноблокаторы (бисопролол 5–10 мг/сутки), ингибиторы АПФ (рамиприл или периндоприл) 5–10 мг в сутки, статины (аторвастатин) 20–40 мг в сутки, антиагреганты (аспирин в дозе 75–100 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки), низкомолекулярные гепарины, нитраты внутривенно. При дальнейшем амбулаторном наблюдении все лица, перенесшие НС, продолжали двойную антиагрегантную терапию, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости — антагонисты кальция и нитраты.

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, определение уровня кардиоспецифичных ферментов (ТnI, ККМВ, МВ), биохимический анализ крови с определением маркеров воспаления (С-реак-

тивного белка (СРБ), уровня гомоцистеина, миелопероксидазы, эндотелина-1, BNP, фактора Виллебранда; спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов, основных показателей коагуляционного гемостаза (АЧТВ, тромбиновое время (Тв), протромбиновое время (ПТв), уровень фибриногена (Фг), антитромбина III (АТ III), Д-димеров).

У обследуемых лиц проспективно проводилось динамическое наблюдение за клиническим состоянием (в исходном состоянии, через 3, 6 и 12 мес.) и указанных выше лабораторных показателей, которые оценивались исходно и через 1, 3 и 6 мес.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и среднего стандартного отклонения (s) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ/UQ). За критический уровень значимости принят $p < 0,05$. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью теста Стьюдента, между непараметрическими критериями — U-теста Mann-Whitney. Для создания прогностических моделей и стратификации тромбогенного риска использовался логистический регрессионный анализ, который позволяет оценить вероятность наступления изучаемого события. Прогностическую

Таблица 4

Независимые клинико-лабораторные предикторы развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС в отдаленные сроки наблюдения

Исходный параметр	B	SE	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ФВ ЛЖ, %	-0,3328	0,09062	0,0002	0,7169	0,6003	0,8563
Фибриноген, г/л	0,3759	0,1952	0,0542	1,4563	0,9932	2,1351
MPV, fl	0,8542	0,3485	0,0142	2,3494	1,1867	4,6516

Сокращения: B — коэффициент регрессии, SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии, ОШ — отношение шансов (exp (B), OR).

Таблица 5

Пороговые значения показателей, связанных с развитием повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС в отдаленные сроки наблюдения

Предикторы риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Достоверность	+ОП	-ОП
MPV, fl	>9,1	53	89	0,024	4,87	0,53
Фибриноген, г/л	>4,8	49	80	0,012	2,48	0,64
ФВ ЛЖ, %	≤52	83	98	<0,0001	42,5	01,7

Таблица 6

Шкала стратификации риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС в отдаленные сроки наблюдения

Предикторы риска	Баллы
MPV >9,1 fl	2
Фибриноген >4,8 г/л	1
ФВ ЛЖ ≤ 52%	1

ценность моделей, а также пороговые значения предикторов оценивали путем дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик.

Результаты и обсуждение

Из общего числа наблюдаемых лиц ОГ1 (180 человек) с благоприятным отдаленным течением НС было 102 (56,7%) человека, с неблагоприятным — 78 (43,3%) человек. У 67 пациентов выявлена возвратная прогрессирующая стенокардия (в 45% случаев в течение первых 3 месяцев после выписки из стационара), что потребовало выполнения АКШ, МКШ по неотложным показаниям у 12 (6,7%) человек, проведения срочной ангиопластики и стентирования коронарных артерий у 14 (7,9%) пациентов. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 5 (2,8%) пациентов в сроки 1–12 месяцев, причем большая часть событий также наблюдалась в первые 3 месяца после выписки из стационара. Жизнеугрожающие нарушения ритма (короткие пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии) наблюдались у 4 (2,2%) человек. Двое пациентов с нестабильной стенокардией умерли внезапно от острой коронарной недостаточности (на 2 и 9 месяце наблюдения). Летальность составила 1% (табл. 2).

Повторные сердечно-сосудистые осложнения распределились следующим образом: в течение 1–3 месяцев наблюдалось 64 (82%) события, 9 (12%) сердечно-сосудистых осложнений в период 3–6 месяцев и 5 (6%) — в период 6–12 месяцев.

На предыдущих этапах работы путем сравнения показателей в группах наблюдения с осложненным и неосложненным течением НС нами были выявлены потенциальные факторы риска неблагоприятных исхо-

дов [8, 9]. К ним относились: фермент миелопероксидаза (МПО), косвенно характеризующий нестабильность атеросклеротической бляшки; маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления — гомоцистеин (ГЦ), эндотелин-1, СРБ и фибриноген; показатели тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза — фактор Виллебранда (ФрВ), степень адриналин — и АДФ 2,5 — индуцированной агрегации; показатель среднего объема тромбоцитов (MPV); маркер тромбемии — уровень Д-димеров и предиктор ишемической дисфункции миокарда — BNP. Их сравнительная характеристика представлена в таблице 3.

Для скринингового метода оценки риска неблагоприятных исходов нами разработана более простая шкала. С этой целью в исходную совокупность анализируемых признаков были включены лишь те показатели, которые определяются на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения.

Методом логистического регрессионного анализа были разработаны независимые предикторы развития повторных коронарных событий (табл. 4).

Ими явились показатель внутрисосудистого воспаления — фибриноген, показатель среднего объема тромбоцитов — MPV и маркер нестабильности миокарда — ФВ ЛЖ. Их пороговые значения представлены в таблице 5.

В точке разделения (максимальная специфичность) $>0,583$, операционные характеристики для лабораторных предикторов развития неблагоприятных исходов у пациентов с НС составили: специфичность — 90%, чувствительность — 79,5%, + ОП (отношение правдоподобия для положительного результата) 10,54, — ОП (отношение правдоподобия для отрицательного результата) 0,21.

Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне $MPV \geq 9,1$ fl (чувствительность 53%, специфичность — 89%), фибриногена $>4,8$ г/л (чувствительность 49%, специфичность — 80%), фракции выброса $\leq 52\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 98%) увеличивается почти в 10 раз.

Для подтверждения диагностической роли вышеуказанных биомаркеров нами проводилась динамическая оценка биомаркеров при поступлении, через 1, 3 и 6 месяцев. Так в группе лиц без развития повторных сердечно-сосудистых событий не было выявлено достоверного изменения концентрации в крови MPV , фибриногена и показателя ФВ ЛЖ. У 47% лиц было отмечено снижение уровня фибриногена, у 33% — снижение MPV , у 29% — повышение ФВ ЛЖ. Наоборот, в группе, где наблюдались повторные коронарные события, исходный уровень маркеров был повышен, и в 29% случаев наблюдалось дальнейшее нарастание их концентрации. У 49% пациентов ОГ 2 уровень определяемых величин так и не достиг нормальных величин. Таким образом, данные показатели могут использоваться на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения для скринингового мониторинга за пациентами, перенесшими НС, и выделения группы лиц высокого риска развития повторных коронарных событий, что важно для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

При проведении логистического регрессионного анализа рассчитан экспонент В, отражающий величину вклада каждого из предикторов в развитие отдаленных неблагоприятных исходов (табл. 6).

Все пациенты были разделены на терцили. Терциль, которой присваивалось сумма баллов от 0 до 1, имела низкий риск развития повторных коронарных событий, терциль с суммой баллов 2 — средний, а при сумме баллов 3 и более — высокий риск неблагоприятного исхода в течение года после НС.

При построении ROC-кривой, показатель площади под кривой для предложенной шкалы риска развития повторных коронарных событий составил 0,799 ($p < 0,0001$). Координаты кривой позволили получить точку разделения с уровнем чувствительности 62,5% и специфичности 89% для предложенной нами скрининговой шкалы, основанной на клинико-лабораторных предикторах риска.

Заключение

Скрининговая модель и шкала отдаленного прогноза, основанная на простых и доступных клинико-лабораторных предикторах — уровень фибриногена, показатель MPV и фракция выброса левого желудочка — может быть использована на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения пациентов, перенесших ОКС. Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне $MPV \geq 9,1$ fl (чувствительность 44%, специфичность — 79%), фибриногена $>4,4$ г/л (чувствительность 62%, специфичность — 62%), фракции выброса $\leq 54\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 97%) увеличивается в 10 раз.

Предложенная оценочная шкала стратификации позволяет с высокой точностью (чувствительность — 62,5%, специфичность — 89,0%, $AUC=0,799$) выделять группы высокого риска повторных коронарных событий среди лиц с НС.

Динамическая оценка биомаркеров MPV , фибриногена и ФВ ЛЖ важна для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

Литература

- Maddox T.M., Reid K.J., Rumsfeld J.S., et al. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007; 7:28 doi:10.1186/1471-2261-7-28.
- Kang J., Ma C., L (U) Q, et al. The clinical outcomes of patients undergoing revascularization for acute coronary syndrome. *Chinese journal of internal medicine*. 2011; 50 (7):585–8.
- Chan M.Y., Sun J. L., Newby L. K., et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119:3110–7.
- Chang H. B., Min J. K., Rao S. V., et al. Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Targeted Imaging to Refine Upstream Risk Stratification. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5:536–46.
- Fox K. A., Carruthers K. F., Dunbar D. R., et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010; 31 (22):2755–64.
- Maddox T. M., Reid K. J., Spertus J. A., et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: Prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008; 168:1310–6.
- Berezovskaya G. A., Ganyukov V. I., Karpenko M. A. Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98):91–5. Russian (Березовская Г. А., Ганюков В. И., Карпенко М. А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал* 2012, 6 (98):91–5).
- Markova I. A., Miadzvedzeva A. A., Helis L. G. et al. The importance of laboratory markers of endothelial dysfunction after unstable angina. Actual questions of the cardiology and internal diseases. Minsk BSMU, 2013, P. 137–143. Russian (Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г. и др. Значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия при нестабильной стенокардии. *Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней: сб. науч. тр.* — Минск БГМУ, 2013. — С. 137–143).
- Markova I. A., Miadzvedzeva A. A., Helis L. G. et al. Independent predictors recurrent adverse events in patients with unstable angina. Actual questions of the cardiology and internal diseases. Minsk BSMU, 2013, P. 144–8. Russian (Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г. и др. Независимые предикторы повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. *Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней: сб. науч. тр.* — Минск БГМУ, 2013. — С. 144–8).