

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ГОСУ-
ДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»

УДК 616.831-005.4:616.12-008]-07

ГОНЧАР
Ирина Анатольевна

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА
И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.11 — нервные болезни

Минск, 2017

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

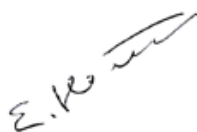
- Научный консультант:** **Недзьведь Георгий Константинович,**
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник неврологического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
- Официальные оппоненты:** **Пономарев Владимир Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
- Докукина Татьяна Васильевна,**
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»
- Улезко Елена Альбертовна,**
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по педиатрии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
- Оппонирующая организация:** Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 24 февраля 2017 г. в 14.⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» по адресу: г. Минск, 220114, ул. Ф. Скорины, 24, e-mail: ninh@mail.ru, тел.: +375 172 671695.

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

Автореферат разослан «___» января 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.10.01,
доктор медицинских наук, профессор



Е. А. Короткевич

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) вносят основной вклад в смертность населения Республики Беларусь, составляя в структуре общей смертности 55,2% в 2014 г. (52,4% – в 2012 г., 52,7% – в 2013 г.) [Мрочек А. Г. и др., 2016]. За 2011-2014 гг. в нашей республике отмечено постепенное снижение заболеваемости от цереброваскулярных болезней (ЦВБ): 2011 г. – 5482,2 случаев, 2012 г. – 5518,2, 2013 г. – 5463,2, 2014 г. – 5376,6 на 100 тыс. взрослого населения в год. В результате проводимой в системе здравоохранения работы количество ОНМК снизилось в 2012-2014 гг. на 9,6%: 2012 г. – 17,8 случаев, 2013 г. – 16,9, 2014 г. – 16,1 на 1000 пациентов. Достигнуто снижение смертности от ЦВБ в 2014 г. по сравнению с 2013 г. на 2,1%, а среди трудоспособного населения – на 2,7% [Козлов И. Д. и др., 2014; Мрочек А. Г., 2016]. В настоящее время борьба с БСК и проведение научных исследований, направленных на снижение заболеваемости и смертности от данных заболеваний, являются одним из приоритетов развития здравоохранения и медицинской науки не только в Республике Беларусь, но и за рубежом [Евстигнеев В. В. и др., 2010; Снежицкий В. А., 2010; Кулеш С. Д., 2012; Смычек В. Б. и др., 2013; Калашникова Л. А. и др., 2013; Докукина Т. В., 2014; Feigin V. L. et al., 2015].

По данным различных исследователей, прогрессирование неврологической симптоматики развивается на фоне проводимой терапии у 16-43% пациентов с инсультом, значительно ухудшая прогноз в остром периоде заболевания [Kwan J. et al., 2006; Philipps J. et al., 2009]. Поэтому представляется важным выявление предикторов и возможных патогенетических механизмов прогрессирования острого ишемического инсульта. С этой целью в течение последних десятилетий проведен ряд научных исследований, включая Европейское Исследование Прогрессирующего Инсульта (European Progressing Stroke Study Group) [Birschel P. et al., 2004], которые позволили установить относительную частоту ухудшения клинического состояния больных с острым инфарктом мозга, основные причины развития данного осложнения, а также влияние нарастающего неврологического дефицита на летальность и степень инвалидизации пациентов.

Для прогнозирования раннего ухудшения состояния пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) на первый план выходят нейровизуализационные и клинические критерии [Tei H. et al., 2000; Saver J. L., 2007; Alexandrov A. V. et al., 2009; Rost N. S. et al., 2016], в то время как прогрессирование симптомов заболевания в более поздние сроки ассоциировано с системными нарушениями гомеостаза [Karepov V. G. et al., 2006; Wilson E. S. et al., 2010]. Состояние мозгового кровообращения находится в непосредственной зависимости

не только от выраженности макро- и микроангиопатических изменений церебральных артерий, но и от уровня системного артериального давления, насосной функции сердца, сердечного ритма, величины периферического сосудистого сопротивления, а также от состояния симпато-парасимпатического баланса [Недзьведь Г.К. и др., 2006; Латышева В. Я. и др., 2010; Нечипуренко Н. И. и др., 2014; Пономарев В. В. и др., 2015; Пирадов М. А. и др., 2016; Lee M. et al., 2015]. В то же время определенные параметры вегетативной регуляции сердечного ритма могут быть предикторами прогрессирующего клинического течения и исхода инфаркта головного мозга (ИГМ) [Суслина З. А., Фонякин А. В., 2011; Шандалин В. А., 2013; Korpelainen J. T. et al., 1999; Chen C. H. et al., 2015, De Raedt S. et al., 2015].

В отечественной и зарубежной научной литературе отсутствуют исследования, посвященные анализу взаимосвязи гемостазиологических и кардиоинтервалометрических параметров в комплексе с клиническими, нейровизуализационными, лабораторными характеристиками с течением инсульта и выживаемостью пациентов с ИГМ. Не изучены аспекты применения традиционных и нелинейных параметров variability сердечного ритма (ВСР) при благоприятном и неблагоприятном клиническом течении и функциональном исходе основных патогенетических подтипов острого инфаркта мозга.

Изложенное послужило основанием для разработки системного подхода к оценке прогрессирования, функционального исхода и выживаемости при ИГМ, что будет способствовать развитию актуального научного направления в клинической неврологии. Полученные результаты служат основой для оптимизации методов диагностики и стратегий лечения пациентов с ИГМ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертационной работы соответствует положениям п.п. 4.2 и 4.4 «Перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований РБ на 2006-2010 годы» (согласно постановлению Совета Министров РБ от 17 мая 2005 г. № 572), положениям п.п. 20, 21, 22, 25 Указа Президента РБ № 378 от 22 июля 2010 г. «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в РБ на 2011-2015 гг.» и положению п. 4.2 «Перечня приоритетных направлений научных исследований РБ на 2011-2015 гг.» (согласно постановлению Совета Министров РБ от 19.04.2010 г. № 585).

Работа выполнена в рамках пяти тем подпрограммы «Сердце и сосуды»: «Разработать технологию дифференцированного лечения больных с основными патогенетическими вариантами ишемического инсульта при артериальной

гипертензии» № ГР 20042946 от 31.05.2004 г. (2004-2007 гг.); «Разработать оптимальные схемы лечения ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией, усовершенствовать протоколы гипотензивной терапии» № ГР 20063334 от 16.11.2006 г. (2006-2009 гг.); «Разработать и внедрить методы прогнозирования течения и исходов острого инфаркта мозга на основании изучения механизмов нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы по данным кардиоинтервалометрии для коррекции лечения» № ГР 20091458 от 10.07.2009 г. (2009-2012 гг.); «Разработать и внедрить протокол диагностики и коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с острыми ишемическими инсультами в зависимости от степени атеротромботического поражения артерий и артериальной гипертензии» № ГР 20113014 от 06.09.2011 г. (2011-2015 гг.); «Разработать и внедрить рекомендации по тактике лечения цереброваскулярных нарушений, неблагоприятно влияющих на выживаемость пациентов с прогрессирующим инфарктом мозга» № ГР 20130552 от 06.05.2013 г. (2013-2017 гг.).

Цель работы: разработать системный подход к оценке прогрессирования ИГМ для оптимизации диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. Установить взаимосвязь клинических проявлений, факторов риска с особенностями клинического течения, функциональным исходом и выживаемостью пациентов при основных патогенетических подтипах острого ИГМ.
2. Выявить зависимость между содержанием метаболитов, отражающих состояние эндотелия сосудистой стенки с особенностями клинического течения, функциональным исходом и выживаемостью.
3. Определить возможную причинно-следственную связь между показателями сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с особенностями клинического течения, функциональным исходом и выживаемостью.
4. Установить диагностическую значимость уровня плазменных маркеров состояния симпато-адреналовой системы в остром периоде ИГМ с особенностями клинического течения, функциональным исходом и выживаемостью пациентов.
5. Установить особенности клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов от электрокардиографических и эхокардиографических данных.
6. Определить зависимость временных, спектральных и нелинейных параметров ВСР с особенностями клинического течения, функциональным исходом и выживаемостью пациентов.

7. Разработать прогностические модели прогрессирующего клинического течения и исхода ИГМ.

8. Разработать и внедрить научно обоснованные предложения по предупреждению неблагоприятного клинического течения и исхода инфаркта мозга.

Объектом исследования были 1421 пациент с основными патогенетическими вариантами ИГМ в каротидной и вертебрально-базилярной системах артерий и 107 добровольцев из группы контроля.

Предметом исследования явились данные клинического наблюдения пациентов с ИГМ в остром периоде заболевания, содержание метаболитов, отражающих состояние эндотелия сосудистой стенки, показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, плазменные маркеры состояния симпатoadrenalной системы, электрокардиографические и эхокардиографические показатели, параметры 5-минутной регистрации ВСР во взаимосвязи с биологическими конечными точками исследования – вариантом клинического течения инсульта, функциональным исходом и выживаемостью в постинсультном периоде.

Научная новизна

На основании комплексного исследования 1421 пациента с острым ИГМ в условиях 14-летнего проспективного наблюдения определена частота развития прогрессирующего клинического течения инфаркта мозга с учетом основных патогенетических вариантов инсульта и сопутствующей патологии, доказано неблагоприятное влияние прогрессирования ОНМК на функциональный исход в остром периоде заболевания и выживаемость в раннем и отдаленном постинсультном периодах.

По результатам проведенного исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза с помощью оптической (ОАТ) и импедансной агрегометрии тромбоцитов (ИАТ), коагулологических тестов (активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ, протромбиновое время – ПВ, международное нормализованное отношение – МНО, концентрация фибриногена, ДД, фактор Виллебранда – ФВ), установлена диагностическая значимость определения гемостазиологических параметров в остром периоде ИГМ для оценки клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов.

Впервые проведено сравнительное клинико-лабораторное исследование эффективности антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом, с использованием биологических конечных точек (прогрессирование инсульта, выраженность неврологического дефицита, выживаемость), методов ОАТ и коагулографии.

Установлена возможность прогнозирования функционального исхода и долгосрочной стратификации риска летальности при ИГМ с использованием доступных лабораторно-диагностических методов путем исследования таких метаболитов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ДД, ФВ, высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ). Определены пороговые значения биохимических маркеров неблагоприятного исхода церебрального инфаркта.

Доказана диагностическая значимость определения содержания катехоламинов (метанефрин (МН), норметанефрин (НМН)), маркеров сердечной недостаточности (аминоконцевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ПНУП)) в крови пациентов с ИГМ, регистрации показателей 12-канальной ЭКГ, эхокардиографии для прогнозирования неблагоприятного клинического течения и исхода инсульта.

Впервые установлена взаимосвязь временных, спектральных, нелинейных параметров 5-минутной регистрации ВСР с прогрессирующим клиническим течением, функциональным исходом острого ИГМ и с выживаемостью пациентов в постинсультном периоде.

Впервые разработан и предложен новый нелинейный показатель ВСР — модифицированная энтропия (АЕФ, или mArEn), доказана его прогностическая ценность в отношении клинического течения и исхода острого ИГМ.

Усовершенствованы методы кардиоинтервалометрической диагностики у пациентов с острым ИГМ, разработано программное обеспечение для расчета новых нелинейных параметров ВСР: фрактальной размерности (Fr.Dim), корреляционной размерности (CD.statistic), простой энтропии (SE_m), демонстрирующих клинически значимые ассоциации с вариантами течения, функциональным исходом и выживаемостью при основных патогенетических подтипах ишемического ОНМК.

На основании методов дискриминантного анализа, множественной логистической регрессии, дендрограмм выделены независимые клинические, гемостазиологические, биохимические, кардиоинтервалометрические предикторы, позволяющие стратифицировать пациентов в группу прогрессирующего клинического течения и неблагоприятного исхода ИГМ.

Разработаны новые прогностические модели прогрессирующего клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов с острым ИГМ с учетом клинических, гемостазиологических, лабораторных, нейровизуализационных, ультразвуковых, электрокардиографических данных, отраженные в 7 патентах на изобретения и 5 решениях о выдаче патента на изобретение.

Впервые создана компьютерная база данных выживаемости пациентов с ИГМ, на ее основе разработаны алгоритмы расчета выживаемости пациентов после перенесенного инфаркта мозга с учетом кардиоваскулярных предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые научно обоснованные лечебные технологии у пациентов с ИГМ, направленные на улучшение исходов инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. Независимыми клиническими предикторами прогрессирования ИГМ являются: подтип инсульта по Оксфордской классификации, выраженность неврологических симптомов по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) на момент госпитализации, уровень глюкозы, застойная сердечная недостаточность. При оказании медицинской помощи необходимо учитывать системные закономерности формирования прогрессирующего клинического течения, неблагоприятного функционального исхода и низкой выживаемости пациентов с острым ИГМ. По данным проспективного когортного исследования 1421 пациента, частота развития неблагоприятного (прогрессирующего) клинического течения инсульта достигает 30%.

2. Выживаемость пациентов с прогрессирующим ИГМ при сроке наблюдения 1 год составляет 0,463; при сроке наблюдения 3 года – 0,359; при сроке наблюдения 5 лет – 0,304. Клиническими предикторами неблагоприятного функционального исхода ИГМ служат: подтип инсульта по Оксфордской классификации, оценка по шкале NIHSS, возраст.

3. Содержание в крови пациентов с ИГМ в 1-е сутки метаболитов, отражающих состояние системы гемостаза и эндотелия сосудистой стенки, ассоциировано с неблагоприятным функциональным исходом инсульта и позволяет прогнозировать вероятность наступления летального исхода в постинсультном периоде. С неудовлетворительным функциональным исходом ассоциированы: уровень ФНО- $\alpha \leq 44$ нг / л, вСРБ ≥ 14 мг / л, ДД $> 0,450$ мг / л, ФВ $\geq 244\%$. Уровень СЭФР ≤ 222 нг / л взаимосвязан с выживаемостью 0,650 в течение года наблюдения; концентрация ФНО- $\alpha \leq 44$ нг / л — с выживаемостью 0,652; ПНУП ≥ 27 нг / л — с выживаемостью 0,595; вСРБ ≥ 14 мг / л — с выживаемостью 0,471; ДД $> 0,450$ мг / л — с выживаемостью 0,503; ФВ $\geq 312\%$ — с выживаемостью 0,419 за аналогичный период наблюдения.

4. Концентрация NT-proBNP > 269 нг / л в крови на 10-е сутки обследования сопряжена с выраженным функциональным дефицитом при выписке. Увеличение содержания МН в крови пациентов с ИГМ в 1-е сутки сопровождается возрастанием относительного риска летального исхода в течение месяца (ОР =

1,90 {1,11; 3,24}) и года наблюдения ($OR = 1,81 \{1,23; 2,67\}$), а концентрации НМН — увеличением относительного риска летального исхода на 30-е ($OR = 1,01 \{1,00; 1,01\}$), 90-е ($OR = 1,01 \{1,00; 1,02\}$) и 365-е сутки заболевания ($OR = 1,01 \{1,00; 1,02\}$).

5. Независимым предиктором нарастания неврологического дефицита на фоне лечения является удлинение интервала QT по данным 12-канальной ЭКГ наряду с клиническими (подтип ИГМ по Оксфордской классификации) и лабораторными характеристиками (уровень мочевины $> 16,6$ ммоль/л, количество эритроцитов $> 4,29 \times 10^{12}/л$). Относительный риск летального исхода в течение 365 суток наблюдения после ИГМ взаимосвязан с такими показателями ЭКГ, как нормо-, тахи- и брадиаритмическая формы фибрилляции предсердий (ФП), пароксизмальная или постоянная формы ФП, групповые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), полная АВ-блокада.

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода ИГМ служат: возраст ≥ 78 лет, NIHSS ≥ 9 баллов, фракция выброса по данным трансторакальной эхокардиографии (ТЭхоКГ) $< 58\%$.

6. Нелинейный параметр ВСР — аппроксимированная энтропия ($ApEn20 < 1,009$) позволяет прогнозировать прогрессирование ИГМ. По данным хаос-анализа ВСР, триангулярный индекс ($HRVi < 3,2$) и простая энтропия ($SE_9 < 0,2605$) наряду с клиническими характеристиками служат независимыми предикторами прогрессирования инсульта.

Нелинейный коэффициент симпатовагального баланса ($KA \geq 0,05$) и аппроксимированная энтропия $ApEn20 \geq 1,27$ служат независимыми предикторами удовлетворительного функционального исхода ишемического ОНМК на фоне синусового ритма сердца. Стратификация пациентов с ИГМ при ФП в группы благоприятного и неблагоприятного исхода возможна на основе математической модели, включающей 3 независимых предиктора: отсутствие тотального инсульта в каротидном бассейне (ТИКБ), $KA \geq 0,038$ и $AEF \geq 0,738$. Возрастание адаптивности, изменчивости ВСР в острейшем периоде инсульта способствует снижению риска прогрессирующего клинического течения ИГМ и смертельного исхода в постинсультном периоде. Увеличение значения фрактальной размерности ($Fr.Dim$) и корреляционной размерности ($CD.statistic$) синусового ритма сердца сопровождается снижением риска летального исхода в постинсультном периоде.

7. Независимыми предикторами прогрессирования ИГМ служат уровень фибриногена $> 5,8$ г/л, АПТВ $< 23,2$ с, АПТВ $> 22,8$ с, количество тромбоцитов $< 171 \times 10^9/л$. Коагулологические параметры демонстрируют прогностическую ценность в отношении неблагоприятного функционального исхода ИГМ наряду с клиническими характеристиками пациентов: нетотальный вариант инсульта, NIHSS ≤ 11 баллов, возраст $< 78,5$ г., МНО $< 1,147$, АПТВ $\geq 27,1$ с. Удлинение времени ОАТ $> 4,2$ мин в тесте

с раствором аденозиндифосфата (АДФ) 0,5 мкмоль / л на 10-е сутки ассоциировано со снижением выживаемости после инсульта.

8. Сопоставление результатов монотерапии АСК с терапией АСК/ клопидогрелом у пациентов с ИГМ демонстрирует преимущества второго варианта лечения не только в отношении биологических конечных точек — тяжести неврологических симптомов инсульта и функционального исхода, но и с учетом ингибирования агрегационных свойств тромбоцитов.

Личный вклад соискателя

Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определен круг нерешенных вопросов по проблеме прогрессирующего инфаркта мозга, спланированы основные направления исследований, отраженные в диссертации, разработана концепция и дизайн диссертационного исследования, выполнена систематизация и обработка материала, обобщение результатов, написание всех разделов работы, разработка положений, выносимых на защиту, и выводов. Совместно с руководителями научных проектов разработана концепция и дизайн пяти тем научно-исследовательских работ государственных научно-технических программ, в которых автор являлась ответственным исполнителем.

Лично проведен патентный поиск для всех тем НИР и диссертационной работы, подготовлены пакеты документов для получения одобрений этического комитета РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Разработаны формы первичной документации для внесения результатов клинических и параклинических исследований. Организована своевременность выполнения всех этапов исследований и согласованность действий научных сотрудников, врачей-специалистов и технических работников, участвовавших в проведении обследований и наблюдении пациентов с ИГМ. Обеспечена организация и координация проведения исследований на базах неврологических (инсультных) отделений в стационарных условиях учреждений здравоохранения, включая получение одобрения администрации УЗ на проведение НИР, создание и заполнение формализованной истории болезни пациента с ИГМ, получение информированного согласия, сбор жалоб, анамнеза, оценку динамики неврологического статуса по специализированным инсультным шкалам, проведение заборов биологического материала, его транспортировку и обработку, выполнение электрокардиографических, эхокардиографических, доплерографических, гемостазиологических, биохимических, иммуноферментных исследований, назначение и контроль эффективности лекарственной терапии в стационарных условиях.

Автором лично проведен анализ медицинских документов 1421 пациента с ИГМ, проходивших лечение в неврологическом отделении № 1 УЗ «Больница скорой медицинской помощи» (БСМП) и в неврологическом отделении (для пациентов с нарушением мозгового кровообращения) УЗ «5-я городская клиническая

больница» (5-я ГКБ) г. Минска в 2002–2015 гг. На основании клинического материала создана компьютерная база данных. Соискатель лично планировала и согласовывала с врачами-неврологами схемы обследования пациентов, включенных в исследование, участвовала в назначении лечения пациентам с инсультом на базе неврологического отделения № 1 БСМП в качестве научного консультанта. Анализ результатов гемостазиологических, биохимических, иммуноферментных исследований диссертационной работы проведен автором как лично, так и совместно со специалистами лаборатории клинической патофизиологии нервной системы РНПЦ неврологии и нейрохирургии, кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Анализ и интерпретация данных 12-канальной ЭКГ, эхокардиографии осуществлены при участии специалистов РНПЦ «Кардиология», БСМП. Теоретическое обоснование разработки и анализ диагностических возможностей новых энтропийных параметров ВСР, визуальный анализ и обработка записей ВСР 855 пациентов с ИГМ и у 80 лиц группы контроля проведены совместно со специалистами РНПЦ «Кардиология».

Статистическая обработка материала, создание математических моделей течения и клинического исхода ИГМ, разработка компьютерных программ расчета традиционных и новых нелинейных параметров ВСР проведены при непосредственном участии ведущего специалиста EPAM Systems И. С. Прудывуса.

Участие соисполнителей в проведенной работе отражено в совместных печатных работах, патентах на изобретения, научных докладах. Личное участие автора оценено в 85%.

Диссертантом осуществлено внедрение в практику здравоохранения разработанных инструкций по применению, способов диагностики, лечения и прогнозирования.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на следующих съездах, конгрессах и конференциях: Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2005); Девятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» (Москва, РФ, 2007); Международной научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии» (Витебск, 2007); семинарах «Сосудистые поражения головного мозга. Современные воззрения на проблему» (Гродно, 2008; Брест, 2008); 12-м конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Мадрид, Испания, 2008); Республиканской научной юбилейной конференции, посвященной 50-летию

УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2008); I Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, РФ, 2008); V Международной научно-технической конференции «Медэлектроника – 2008» (Минск, 2008); Научной сессии БГМУ (Минск, 2009); Республиканском научно-практическом семинаре «Цереброваскулярная патология на стыке неврологии и кардиологии» (Минск, 2009); 6-м Балтийском конгрессе по неврологии (Вильнюс, Литва, 2009); конференции «Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности» (Витебск, 2009); конференции «Снижение риска сердечно-сосудистых катастроф — главная цель лечения артериальной гипертензии» (Минск, 2009); Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, РФ, 2009); IX Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, РФ, 2010); Республиканской научной конференции «Новые лечебные и диагностические технологии в неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Профилактика инсультов и инфарктов миокарда у пациентов с сердечно-сосудистой патологией» (Витебск, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2011); XIII съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2012); 13-ом Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии» (Калининград, РФ, 2012); VII съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения сосудистых поражений головного мозга» (Минск, 2011); VII, VIII, IX Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2012, 2014, 2016); научно-практической конференции «Гериатрия в системе практического здравоохранения» (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции «Цереброваскулярная патология. Аспекты демографии, диагностики и лечения» (Минск, 2012); II Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, РФ, 2012); Международной научной конференции, посв. 60-летию Института физиологии НАН Беларуси «Фундаментальные науки — медицине» (Минск, 2013); VII Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2013); 17 Северном конгрессе по цереброваскулярной патологии Nordic Stroke 2013 (Вильнюс, Литва, 2013); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов старших возрастных групп» (Минск, 2013); Республиканской научно-практической конференции «Новые аспекты

диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний центральной нервной системы» (Минск, 2013); Научной сессии БГМУ (Минск, 2014); Областной научно-практической конференции «Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания нервной системы» (Гомель, 2014); 10-м международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, РФ, 2014); XIII республиканской научно-практической конференции для молодых специалистов «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Гродно, 2014); Объединенном Конгрессе Европейской Неврологии (Стамбул, Турция, 2014); III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, РФ, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Новые лечебные и диагностические технологии при цереброваскулярной патологии» (Минск, 2014); Областной отчетной научно-практической конференции «Болезни движения» (Гомель, 2015); Республиканской научно-практической конференции «Ведение пациентов с инсультом» (Могилев, 2016).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 194 печатные работы, из них 1 монография, 73 статьи в рецензируемых научных журналах (из них 12 – за рубежом) и 9 статей в рецензируемых сборниках научных трудов, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 55 статей в сборниках материалов конференций и съездов (из них 15 – за рубежом), 39 тезисов докладов (из них 30 – за рубежом), 1 монография, 2 учебно-методических пособия, 1 методическое пособие, 1 рекомендации для врачей, 7 патентов, 5 инструкций по применению. Без соавторов опубликовано 28 научных работ (из них 13 – соответствующих перечню ВАК), 1 глава в научной монографии. Общий объем опубликованных научных работ составил 105,7 авторских листа (или 4 229 898 знаков и пробелов), вклад автора – 89,9 авторских листа (или 3 595 519 знаков и пробелов) – 85%. Получено 7 патентов на изобретение Республики Беларусь (Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий : пат. ВУ 12998; Способ лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта : пат. ВУ 12846; Способ прогнозирования клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта на его ранней стадии : пат. ВУ 17226; Способ прогнозирования клинического исхода некардиоэмболического инфаркта головного мозга в остром периоде : пат. ВУ 17469; Способ прогнозирования клинического течения острого инфаркта головного мозга у боль-

ного с мерцательной аритмией : пат. ВУ 17454; Способ прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с инфарктом головного мозга : пат. ВУ 20388; Способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга : пат. ВУ 20391), 5 положительных решений на выдачу патента на изобретение (Способ диагностики состояния тромбоцитарного звена гемостаза при инфаркте мозга : заявка ВУ 2013.01.23; Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта : заявка ВУ 2013.01.31; Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга : заявка ВУ 2013.01.31; Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга : заявка ВУ 2013.02.14; Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта : заявка ВУ 2013.03.13), 2 уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение (Способ прогнозирования резистентности к лекарственным средствам на основе ацетилсалициловой кислоты при ишемическом инсульте : заявка ВУ 2014.11.28; Способ профилактики повторного некардиоэмболического инфаркта головного мозга : заявка ВУ 2014.12.19). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 5 инструкций по применению (Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте : № 108-0905, утв. 27.12.2005 г.; Диагностика и лечение ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией : № 124-1207, утв. 06.06.2008 г.; Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга : № 150-110, утв. 11.02.2011 г.; Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга : № 228-1213, утв. 27.12.2013; Метод лечения прогрессирующего инфаркта мозга : № 225-1215, утв. 23.12.2015).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 436 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора научной литературы, главы с описанием материала и методов, 3 глав с результатами собственных исследований, главы с анализом и обсуждением результатов, заключения, библиографического списка и приложений. Работа содержит 142 таблицы, 57 рисунков, 25 формул. Вспомогательные материалы (таблицы, иллюстрации, приложения) занимают 246 страниц, что составило 56,6% от общего объема диссертации. Библиографический список включает 395 наименований (68 отечественных, 327 иностранных) и 194 собственные публикации автора.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Проспективное когортное клиническое исследование проведено на базах РНПЦ неврологии и нейрохирургии — в неврологических отделениях БСМП и 5-й ГКБ г. Минска в 2002-2016 гг. Комплексно обследован 1421 пациент (665 мужчин и 756 женщин в возрасте от 30 до 98 лет) с острым ИГМ. Контрольную группу составили 107 лиц (30 мужчин и 77 женщин в возрасте от 20 до 76 лет), не страдающие острыми цереброваскулярными, сердечно-сосудистыми, онкологическими, инфекционными заболеваниями. Клинические проявления ИГМ подтверждали нейровизуализационным исследованием — компьютерной (КТ) и/или магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга. Под прогрессирующим ИГМ понимали инсульт с нарастанием очаговых неврологических и общемозговых симптомов на 2 и более баллов шкалы NIHSS [66, 73] в первые 7 суток заболевания, либо смерть пациента в данный период времени. Функциональный исход острого периода ОНМК считали удовлетворительным (благоприятным) при полном или частичном восстановлении способностей пациентов к передвижению и самообслуживанию, соответствующем оценке по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) от 0 до 3 баллов. Неудовлетворительный исход лечения — сохранение выраженных инвалидизирующих нарушений, потребность в постороннем уходе или смерть пациента оценивали в 4, 5 и 6 баллов МШР соответственно.

С применением критериев Оксфордского объединенного регистра инсульта выделяли ТИКБ, частичный инсульт в каротидном бассейне (ЧИКБ), лакунарный синдром и ИГМ задней мозговой циркуляции (ЗМЦ) (Оксф a, b, c и d соответственно). Лакунарный, кардиоэмболический, атеротромботический вариант ИГМ определяли в ходе совместного обсуждения с использованием критериев TOAST.

Лечение пациентов с ИГМ включало антитромботические, антигипертензивные, нейропротекторные, симптоматические лекарственные средства в соответствии с действовавшими клиническими протоколами и инструкциями по применению [1, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 186, 187, 188, 204]. Тромболитическую терапию пациентам, включенным в исследование, не назначали. Критерием включения в исследование было наличие острого ИГМ длительностью менее 48 ч. Критериями исключения явились ОНМК неишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака (ТИА), черепно-мозговая травма, а также онкологические, аутоиммунные, дегенеративные заболевания центральной нервной системы.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом РНПЦ неврологии и нейрохирургии. На участие в исследовании от пациентов или их представителей получено информированное согласие.

Сроки от развития инсульта до взятия крови для определения гемостазиологических параметров в 1-е сутки лечения не превышали 48 ч. Повторный забор крови выполняли на 7-10-е сутки госпитализации. Общий анализ крови, липидный спектр крови, коагулограмму выполняли в клинических лабораториях 5-й ГКБ, БСМП. Определение гемостазиологических показателей осуществляли унифицированным клоттинговым методом. Плазменный уровень ДД определяли иммунотурбидиметрическим методом (тест-набор Hemosil). Активность антигена ФВ устанавливали иммунотурбидиметрическим методом (реагенты «Instrumentation Laboratory»). Содержание вСРБ в плазме крови определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов «Spinreact». Иммуноферментным методом определяли концентрацию СЭФР и ФНО- α в плазме крови (реагенты «R&D Systems»), NT-proBNP («Вектор-Бест»), МН и НМН («R&D Systems»).

Индуцированную ОАТ регистрировали с помощью оптического агрегометра AP 2110 («Солар») согласно методу Борна [Born G. V. R., 1962]. Оценивали образование тромбоцитарных агрегатов в ответ на действие трех индукторов: раствора АДФ низкой концентрации – 0,5 мкмоль/л, раствора АДФ средней концентрации – 1,5 мкмоль/л, а также раствора коллагена в конечной концентрации 2 г/л («Технология-Стандарт») [1, 33, 67, 71, 72, 181, 185]. ИАТ в цельной крови выполняли с помощью импедансного люми-агрегометра Chrono-log 700 («CHRONOLOG») при добавлении к цельной крови индуктора – раствора АДФ в концентрации 10,0 мкмоль/л («Helena») [68, 181].

Исследование параметров ТЭхоКГ проведено на аппарате Aloka 5500 по стандартному протоколу.

Изучение вариабельности кардиоритма проведено с использованием программно-технического комплекса «Бриз М» (РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь) путем регистрации 5-минутных записей ЭКГ в покое в соответствии с международными стандартами (1996 г.). Полоса пропускания электрокардиограммы имела ширину 0,05-100 Гц, частота дискретизации – 1000 Гц. Зарегистрированная в течение 5 минут эпоха RR интервалов состояла из 300-500 сердечных циклов.

Наряду с традиционными временными (SDNN, CV, Mean RR, Max RR, Min RR, Med RR, Mo RR, RMSSD, NN50, TI, AMo, SI) и спектральными (TP, HF, HFабс, LF, LFабс, LF/HF) характеристиками кардиоинтервалограммы рассчитывали нелинейные параметры ВСР:

КА — показатель LF/HF нелинейный;

ApEn — приблизительная энтропия (approximate entropy), рассчитанная по методу S. M. Pincus [79]. Для вычисления ApEn для N точек данных $u(1), u(2) \dots, u(N)$ необходимо задать две константы: длину окна m и допустимое отклонение r. Значение N составляет 300-500 точек, или зарегистрированных RR-интервалов. При расчете первого варианта ApEn определяли значение m, равное 1, и значение r, равное 20% от величины SDNN - ApEn20 ($m=1, r=0,2 \times SDNN$). Для второго варианта расчета ApEn было выбрано значение m, равное 2, и значение r, равное 15% от SDNN - ApEn15 ($m=2, r=0,15 \times SDNN$);

AEF — модифицированная энтропия сердечного ритма, обозначенная как mApEn ($m=2, r=0,15 \times \text{MeanRR}$) – показатель разработан автором работы совместно с проф. А. В. Фроловым и впервые апробирован в исследованиях кардиоритма при ИГМ;

SE — простая энтропия (Sample Entropy, SE). Выполнена оценка простой энтропии BCP для различных значений вложенной размерности m (от 2 до 13) и при радиусе $r = 0,2 \times SDNN$. Величина энтропии для заданного значения m представлена как SE_m [73, 74].

В ходе исследования влияния BCP на течение и исход инсульта автором работы принято непосредственное участие в создании компьютерных программ расчета новых нелинейных показателей BCP, таких как фрактальная, корреляционная и вложенная размерности кардиоритма (Fractal Dimension – FD.Dim, Correlation Dimension – CD.statistic соответственно). Математические принципы расчета нелинейных параметров BCP основаны на теории детерминированного хаоса и описаны в научной литературе [Korpelainen J. T. et al., 1999; Graff V. et al., 2013].

При статистической обработке данных для количественной оценки соответствия полученного распределения распределению Гаусса применяли тест Шапиро–Уилка. В зависимости от результатов анализа распределения принималось решение об использовании в дальнейшем параметрических или непараметрических методов анализа [Flach P. A., 2004; Fox J., 2009].

Для сравнения количественных параметров, имеющих нормальное распределение, использовали тест Стьюдента (при сравнении 2-х групп) или дисперсионный анализ (при сравнении 3-х и более групп). В последнем случае для оценки различий между группами применяли post hoc анализ Тьюки. Если распределение параметров отличалось от нормального, для сравнения 2-х групп использовался 2-х сторонний тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения 3-х и более групп применяли тест Крускала–Уоллиса с последующим post hoc анализом с использованием теста Крускала для множественных сравнений и теста BDM. Для сравнения качественных данных применяли двусторонний точный тест Фишера [Chongsuvivatwong V., 2008] (для таблиц сопряженности

2×2) или тест Кохрейна–Мантеля–Ханцеля [Zou K.H. et al., 2007] (в остальных случаях). При сравнении порядковых данных использовали линейно-линейный ассоциативный тест (linear-by-linear association test) [Sarkar D., 2009]. Для количественной оценки связанности наличия (или отсутствия) признака и интересующего состояния использовали отношение шансов (ОШ). Для определения порогового значения количественных факторов использовали ROC-анализ.

В работе оценивалась общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ) пациентов. Выживаемость пациентов рассчитывалась методом Каплан–Майера. Доверительный интервал (ДИ) оценивался на основе расчета логарифма кумулятивного риска [Klein J. P. et al., 2005]. При сравнении выживаемости в группах применялся лог-ранговый и стратифицированный лог-ранговый тест. Для оценки влияния изучаемых факторов на выживаемость использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса [Klein J. P. et al., 2005; Kleinbaum D. G. et al., 2012; Therneau T., 2016]. Влияние фактора, включенного в модель, на выживаемость оценивали по величине значения $p_{\text{Вальда}}$. Саму построенную модель оценивали по рассчитанному значению максимального правдоподобия.

Для разработки математических моделей прогнозирования прогрессирующего клинического течения и исхода ИГМ использовали статистические методы анализа данных «деревья принятия решений» (decision trees). Для статистических расчетов использовали пакет R V.3.2.5.

Клинические характеристики пациентов в прогнозе течения и исходов ИГМ

Прогрессирующее течение ИГМ ($n = 1421$) зафиксировано у 427 (30,0%) пациентов, регрессирующее – у 994 (70,0%) человек. Средний возраст пациентов с прогрессирующим ИГМ составил 72,5 г., пациентов с благоприятным развитием симптомов инсульта – 68,1 г. Прогрессирующее развитие ОНМК чаще зарегистрировано в группах инсульта другой/ смешанной этиологии и атеротромботического ИГМ (рисунок 1), чем при кардиоэмболии и микроангиопатии ($p < 0,001$). Прогрессирование симптомов на фоне лечения чаще наблюдалось при ТИКБ и ЧИКБ, чем при других подтипах ИГМ ($p < 0,001$) (рисунок 2). Проанализирована частота прогрессирования симптомов инсульта в зависимости от результатов ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных артерий (рисунок 3), наличия ФП (рисунок 4), локализации очага ИГМ (рисунок 5).

Выделены независимые клинические прогностические критерии прогрессирования ИГМ с использованием метода построения деревьев (рисунок 6). В

прогностическую модель вошли 5 независимых предикторов: подтип инсульта по Оксфордской классификации, NIHSS, содержание глюкозы в крови в 1-е сутки, наличие застойной сердечной недостаточности; точность модели составляет 0,78 (95% ДИ [0,76; 0,80]), чувствительность – 0,47, специфичность – 0,92. Прогностическая ценность положительного результата исследования (PPV), равная вероятности развития прогрессирующего течения ИГМ при положительном результате теста, составляет 0,70. Прогностическая ценность отрицательного результата исследования (NPV), равная вероятности отсутствия прогрессирующего течения ИГМ при отрицательном результате теста – 0,80.

Нарастание неврологических симптомов ИГМ в первые 7 суток наблюдения приводило к статистически значимому ухудшению функционального исхода инсульта (n = 1418 чел.).

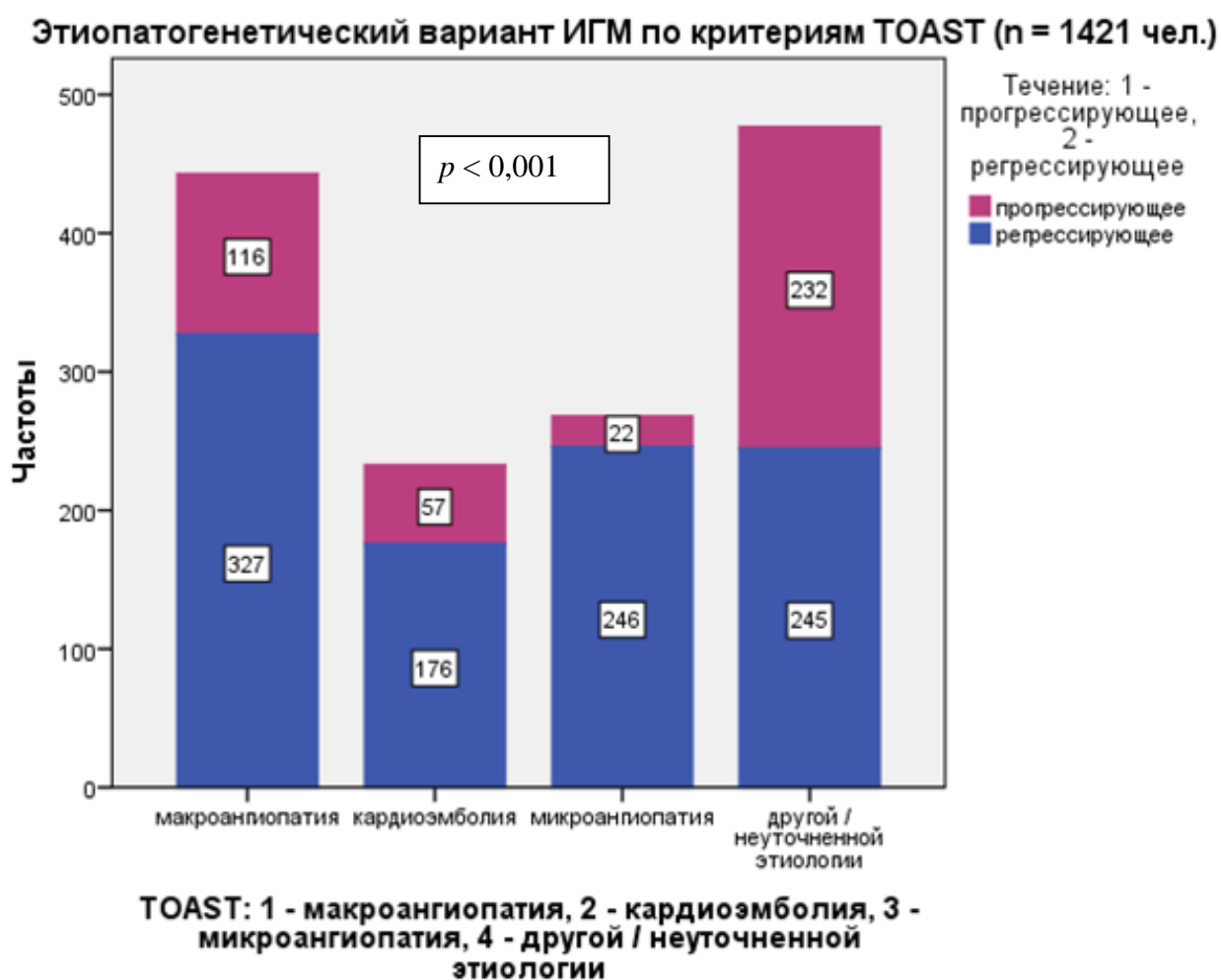


Рисунок 1. — Распределение пациентов с ИГМ в зависимости от подтипа инсульта по критериям TOAST и клинического течения заболевания (n = 1421 чел.)

Клинический вариант ИГМ по Оксфордской классификации (n = 1421 чел.)

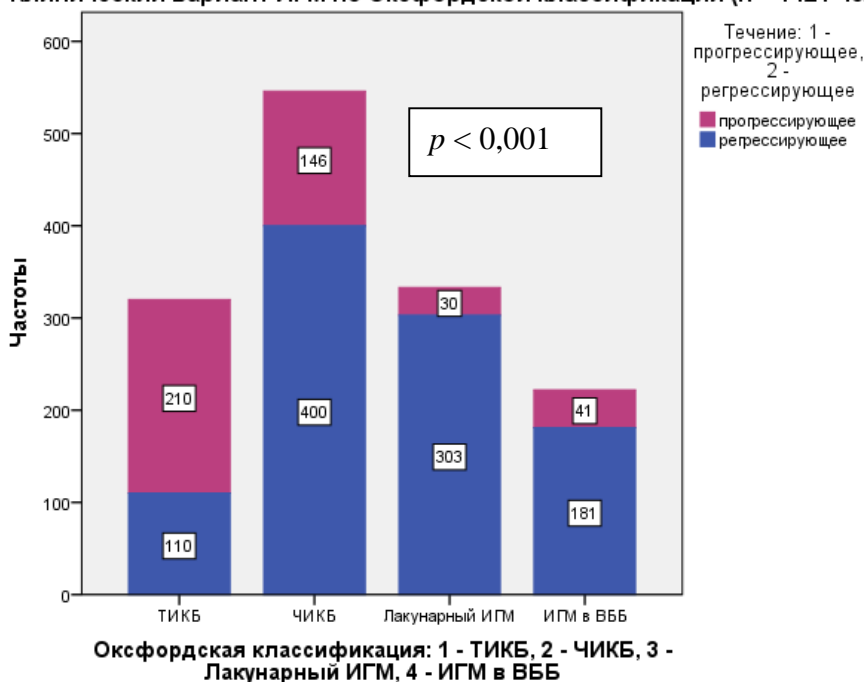


Рисунок 2. — Распределение пациентов с ИГМ в зависимости от варианта инсульта по Оксфордской классификации и клинического течения заболевания (n = 1421 чел.)

Стенозирование церебральных артерий (n = 964 чел.)

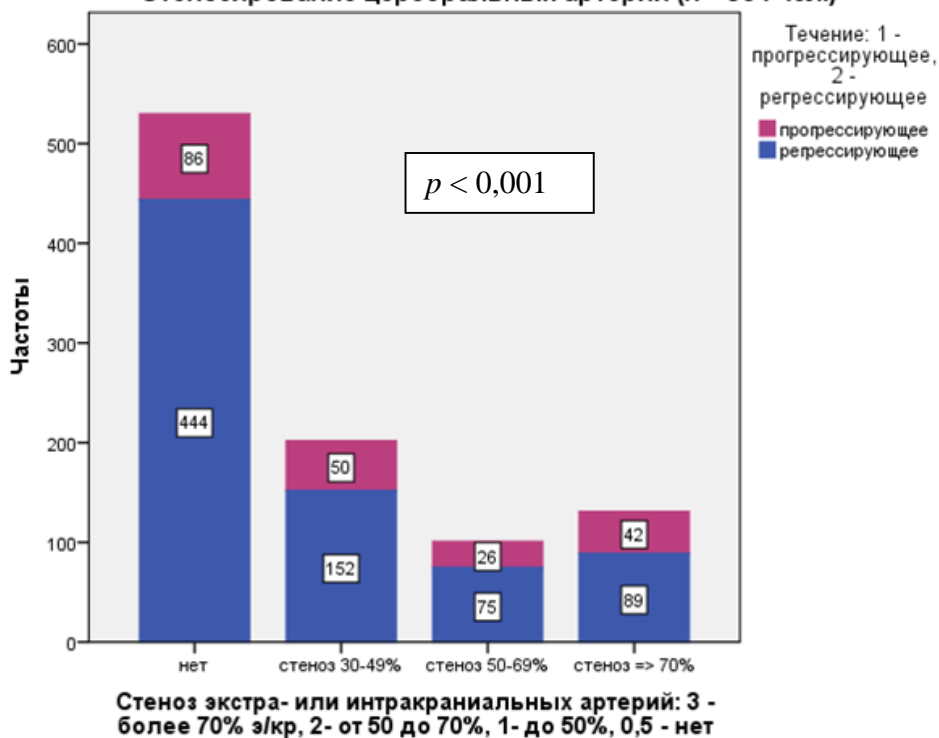


Рисунок 3. — Распределение пациентов с ИГМ в зависимости от степени стенозирования церебральных артерий и клинического течения ОНМК (n = 964 чел.)

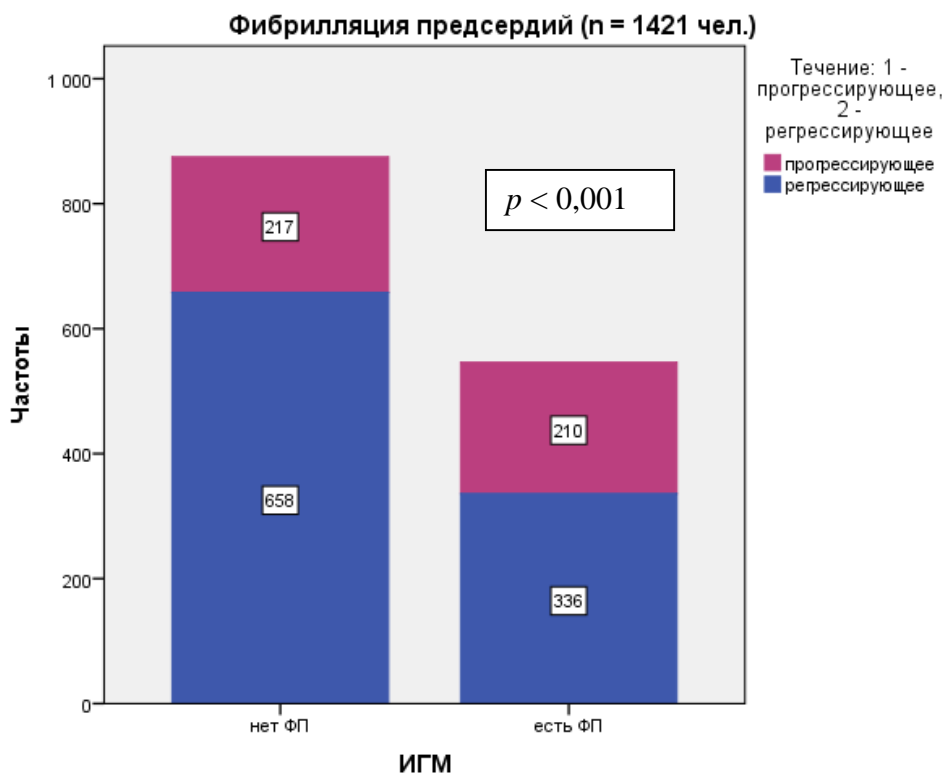


Рисунок 4. — Распределение пациентов с ИГМ в зависимости от наличия фибрилляции предсердий и клинического течения заболевания (n = 1421 чел.)

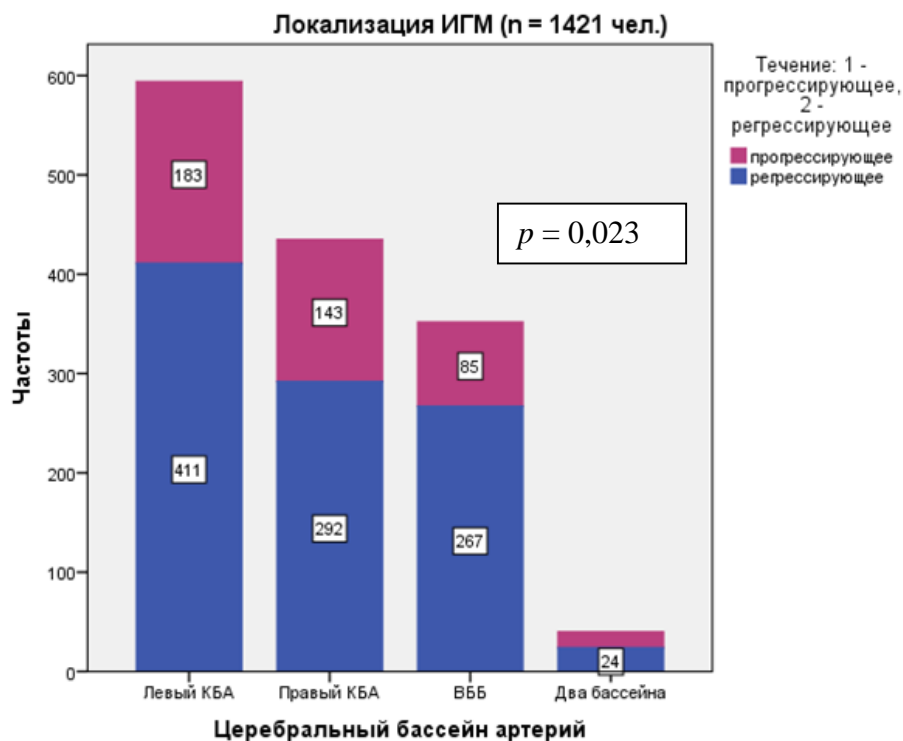


Рисунок 5. — Распределение пациентов с ИГМ в зависимости от локализации очага инфаркта мозга и клинического течения заболевания (n = 1421 чел.)

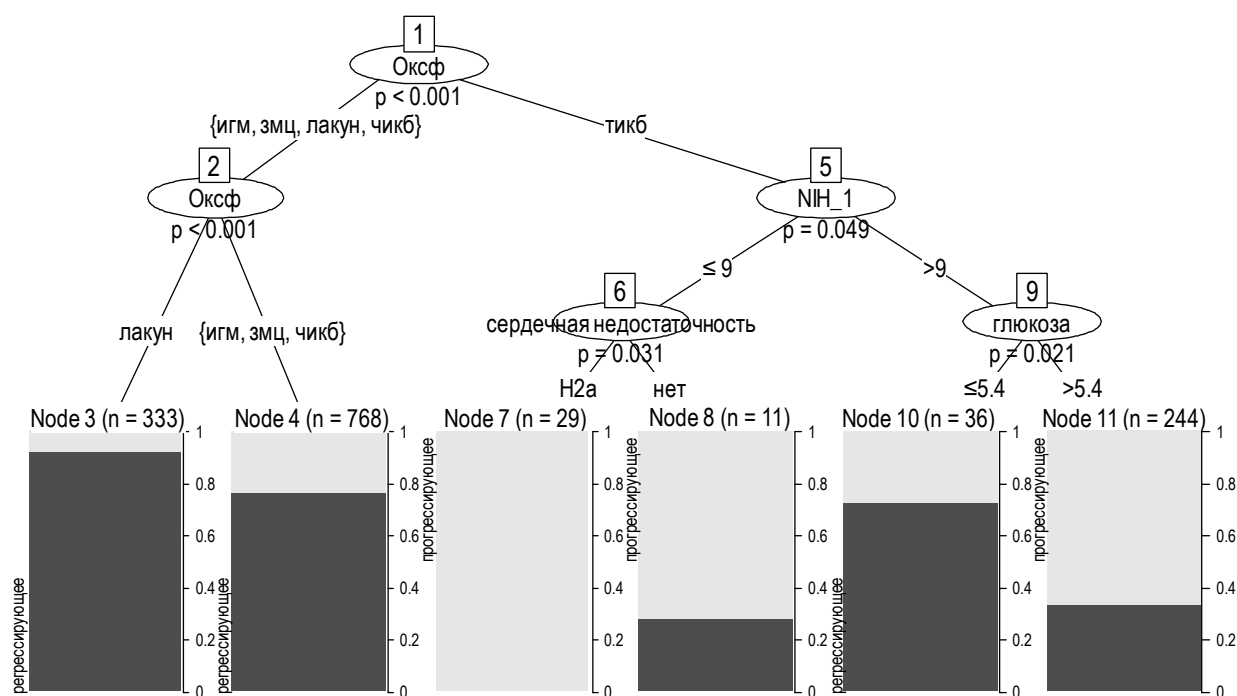


Рисунок 6. — Дендрограмма варианта клинического течения ИГМ по клиническим данным ($n = 1421$ чел.); алгоритм CART. Точность = 0,78 (95% ДИ [0,76; 0,80]); чувствительность = 0,47; специфичность = 0,92; PPV = 0,70; NPV = 0,80

Так, в случае прогрессирующего течения ИГМ неудовлетворительный результат лечения (4-6 баллов МШР) зафиксирован у 69,6% пациентов, в то время как при регрессирующем течении инсульта – лишь у 22,5%; ОШ = 7,92 (95% ДИ [6,14;10,22]); $p < 0,001$. Группы прогрессирующего и регрессирующего течения ИГМ различались по выраженности неврологических нарушений при выписке: 12 {7; 42} и 3 {2; 6} баллов NIHSS соответственно; $p < 0,001$. Построена математическая модель функционального исхода ИГМ по клиническим данным (рисунок 7).

Прогрессирующее течение ИГМ (рисунок 8) ассоциировано с резким снижением выживаемости после ОНМК ($p = 0,007$). Так, при сроке наблюдения 1 год выживаемость пациентов с прогрессирующим ИГМ составила 0,463 {95% ДИ [0,416; 0,515]}; 3 года – 0,359 {95% ДИ [0,312; 0,413]}; 5 лет – 0,304 {95% ДИ [0,256; 0,361]}. Выживаемость пациентов с благоприятным (регрессирующим) клиническим течением ИГМ достигала 0,804 {95% ДИ [0,779; 0,830]} (1 год наблюдения); 0,666 {95% ДИ [0,635; 0,699]} (3 года); 0,571 {95% ДИ [0,536; 0,607]} (5 лет).

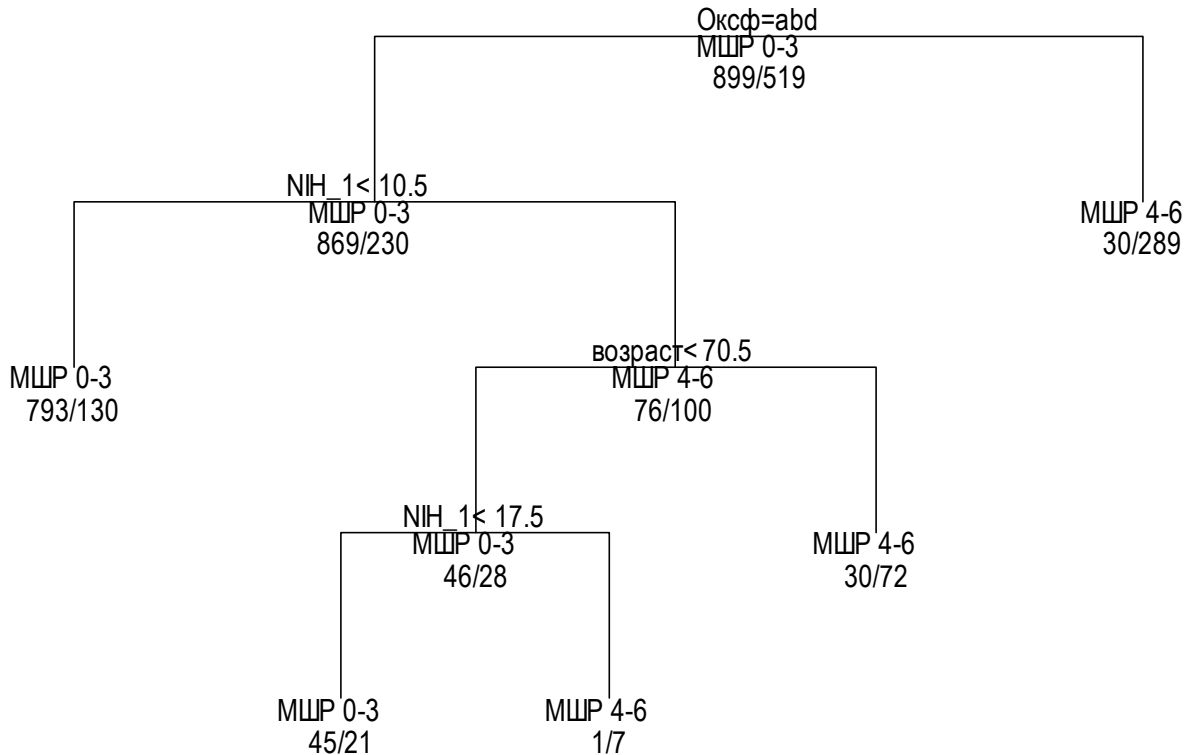


Рисунок 7. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ по клиническим данным (n = 1418 чел.); алгоритм CART. Точность = 0,85 (95% ДИ [0,83; 0,87]); чувствительность = 0,93; специфичность = 0,71; PPV = 0,85; NPV = 0,86

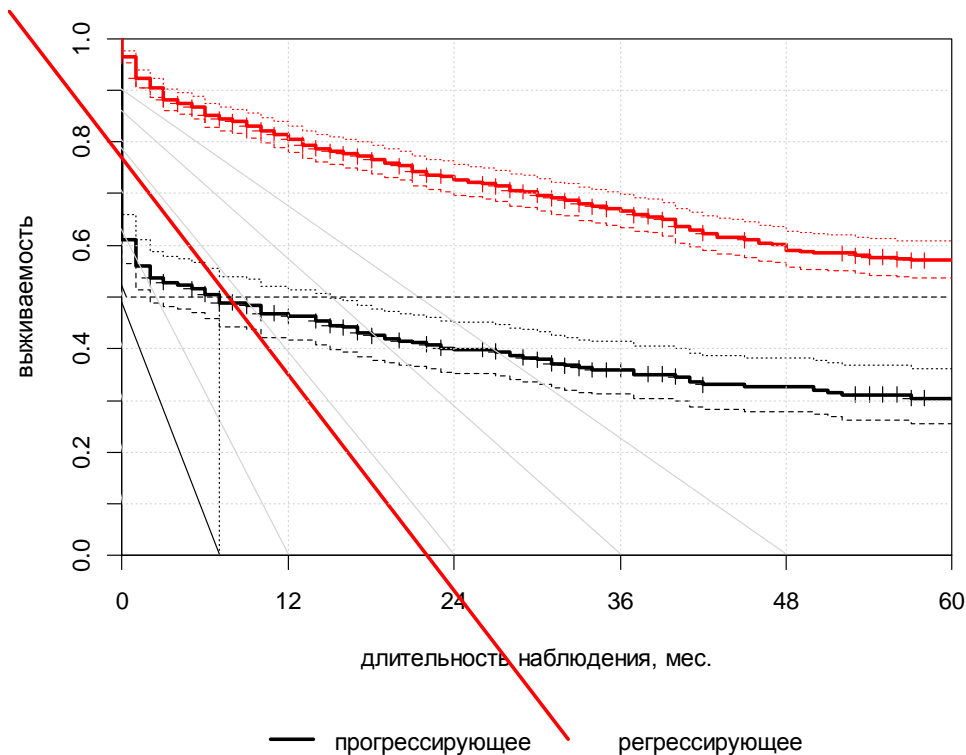


Рисунок 8. — Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов с прогрессирующим (нижняя линия) и регрессирующим (верхняя линия) вариантами клинического течения ИГМ (n = 1354 чел.)

Исследование содержания биомаркеров дисфункции эндотелия, воспаления и гемостаза в крови пациентов с ИГМ позволило разработать ряд методов прогнозирования функционального исхода инсульта и выживаемости пациентов в постинсультном периоде.

Метод прогнозирования клинического исхода ИГМ у 44 пациентов с использованием ROC-анализа показал, что при СЭФР ≤ 222 нг / л выраженность неврологических нарушений на момент выписки достигала 7-42 баллов NIHSS в 81,8% случаев (9 из 11 чел.), в то время как при уровне СЭФР > 222 нг / л – в 33,3% (11 из 33 чел.): ОШ = 8,5 (95% ДИ [1,4; 94,5]); $p = 0,012$. При уровне СЭФР ≤ 222 мг / л прогнозируют к моменту выписки из стационара развитие умеренного или выраженного неврологического дефицита.

Метод прогнозирования исхода ИГМ у 44 пациентов с уровнем ФНО- α свидетельствовал о том, что функциональный исход заболевания был более тяжелым при значении ФНО- $\alpha \leq 44$ пг / мл, чем у пациентов с уровнем ФНО- $\alpha > 44$ нг / л: ОШ = 0,119 (95% ДИ [0,002; 1,085]); $p = 0,048$.

Прогнозирование исхода ИГМ у 67 пациентов с использованием фактора Виллебранда, основанного на сравнении уровня активности антигена ФВ с пороговым значением, равным 244%, показал, что при уровне антигена ФВ $\geq 244\%$ неудовлетворительный исход острого ИГМ от 4 до 6 баллов МШР к моменту выписки из стационара составил: ОШ = 16,3 (95% ДИ [3,2; 162,1]); $p < 0,001$. В группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов на момент выписки уровень ФВ $\geq 244\%$ обнаружен в 89,5% случаев (17 из 19 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла уровень ФВ $\geq 244\%$ выявлен в 33,3 % (16 из 48 чел.); $p < 0,001$.

Прогнозирование клинического исхода острого ИГМ у 77 пациентов осуществлено на основании сравнения уровня вСРБ в крови с пороговым значением, равным 14 мг / л, при этом, если уровень вСРБ $\geq 14,0$ мг / л, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода (от 4 до 6 баллов МШР) к моменту выписки из стационара: ОШ = 12,4 (95% ДИ [3,1; 62,1]); $p < 0,001$. У пациентов с удовлетворительным исходом концентрация вСРБ < 14 мг / л определена в 48 (92,3%) случаях, а при неудовлетворительном исходе – в 12 (48,0%).

У 75 пациентов прогнозирования клинического исхода ИГМ проведено с использованием метода определения Д-димеров, основанном на сравнении уровня ДД в крови пациента с пороговым значением, равным 0,450 мг / л. При уровне ДД $> 0,450$ мг / л прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода инсульта к моменту выписки из стационара. Установлено, что в группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла уровень ДД $\leq 0,450$ мг / л обнаружен в 74,0% случаев (37 из 50 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов – только в 44,0% случаев (11 из 25 чел.); $p = 0,021$.

Концентрация СЭФР в крови пациентов с ИГМ в 1-е сутки ≤ 222 нг / л ассоциирована с выживаемостью 0,650 {95% ДИ [0,471; 0,897]} в течение года наблюдения, а уровень СЭФР нг / л – с выживаемостью 0,958 {95% ДИ [0,882; 1,0]}; $p = 0,007$. Уровень ФНО- α в крови ≤ 44 нг / л взаимосвязан с выживаемостью 0,652 {95% ДИ [0,484; 0,879]}, уровень маркера > 44 нг / л – с выживаемостью 1,0; $p = 0,003$. Годовая выживаемость пациентов с ИГМ при содержании ПНУП в крови < 27 нг / л достигала 0,819 {95% ДИ [0,731; 0,918]}, а при уровне ПНУП ≥ 27 нг / л – 0,595 {95% ДИ [0,428; 0,827]}; $p = 0,033$. Концентрация вСРБ в крови ≥ 14 мг / л ассоциирована с выживаемостью 0,471 {95% ДИ [0,284; 0,779]}, уровень вСРБ < 14 мг / л – с 0,846 {95% ДИ [0,758; 0,944]}; $p < 0,001$. Одногодичная выживаемость составила 0,503 {95% ДИ [0,344; 0,737]} для лиц с уровнем ДД $> 0,459$ мг / л и 0,916 {95% ДИ [0,840; 0,998]} – для пациентов с уровнем ДД $\leq 0,450$ мг / л; $p < 0,001$. Одногодичная выживаемость составила для пациентов с уровнем ФВ $\geq 312\%$ 0,419 {95% ДИ [0,239; 0,734]}, а при ФВ $< 312\%$ – 0,898 {95% ДИ [0,817; 0,987]}; $p < 0,001$.

Показатели симпатoadренальной системы и маркеры сердечной недостаточности в прогнозе течения и исходов ИГМ

Показатели симпатoadренальной системы и маркеры сердечной недостаточности могут быть использованы для системной оценки состояния вегетативного гомеостаза, проявляющегося кардиоцеребральными нарушениями в остром периоде ИГМ. Разработан метод прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга. Годовая выживаемость пациентов с концентрацией ПНУП в крови < 27 нг / л достигала 0,819 {95% ДИ [0,731; 0,918]}, а с содержанием ПНУП ≥ 27 нг / л – 0,595 {95% ДИ [0,428; 0,827]}; лог-ранг тест $p = 0,033$. Относительный риск летального исхода у лиц с уровнем ПНУП 27-46 нг / л при наблюдении в течение года в 2,5 {95% ДИ [1,1; 5,8]} раза выше по сравнению с группой пациентов с уровнем ПНУП $\leq 26,9$ нг / л.

При ЧИКБ на фоне ФП высокая концентрация NT-proBNP > 269 нг / л на 10-е сутки сопряжена с выраженным функциональным дефицитом при выписке ($p = 0,021$). Содержание в крови пациентов с ИГМ МН ($p = 0,049$) и НМН ($p = 0,035$) в 1-е сутки лечения взаимосвязано с неудовлетворительным функциональным исходом парциального кардиоэмболического ИГМ при ФП. В группе пациентов с оценкой от нуля до 3 баллов МШР четвертый квартиль значения МН ($> 52,3$ нг / л) в 1-е сутки обследования выявлен в 11,1% , а в группе лиц, имеющих оценку от 4 до 6 баллов МШР при выписке – в 66,7%; $p = 0,006$. Уровни НМН, соответствующие диапазону Q4 в 1-е и 10-е сутки лечения ($> 100,6$ нг / л и $> 102,4$ нг / л соответственно), также были ассоциированы с плохим исходом. Так, при хорошем функциональном исходе высокие концентрации НМН ($> 100,6$ нг / л) в 1-е сутки

были обнаружены в 15,8% случаев, при плохом – в 57,1%; $p = 0,035$. В группе пациентов с оценкой от нуля до 3 баллов шкалы МШР четвертый квартиль значения НМН ($> 102,4$ нг / л) на 10-е сутки обследования выявлен в 5,9% наблюдений, а в группе лиц, имеющих оценку от 4 до 6 баллов МШР при выписке — в 57,1%; $p = 0,005$.

При оценке выживаемости пациентов с ИГМ ($n = 211$) методом регрессионного анализа Кокса показано существование взаимосвязи возрастания относительного риска смерти с увеличением концентрации метаболитов катехоламинов – МН и НМН в крови. Так, увеличение концентрации МН в 1-е сутки госпитализации на каждую единицу значения сопровождалось возрастанием относительного риска летального исхода в течение 1 года наблюдения: $p = 0,003$; ОР = 1,81 {1,23; 2,67}, а также в течение 1 месяца наблюдения: $p = 0,019$; ОР = 1,90 {1,11; 3,24}. Аналогично этим данным увеличение концентрации МН на 7-е сутки госпитализации на каждую единицу значения сопровождалось возрастанием относительного риска летального исхода в течение 1 года наблюдения: $p = 0,009$; ОР = 1,74 {1,15; 2,65}. Увеличение концентрации НМН в 1-е сутки госпитализации на каждую единицу значения сопровождалось небольшим по значению, но достоверным увеличением относительного риска летального исхода на 30-е сутки заболевания: $p = 0,027$; ОР = 1,01 {1,00; 1,01}, на 90-е сутки: $p = 0,003$; ОР = 1,01 {1,00; 1,02} и на 365-е сутки: $p = 0,008$; ОР = 1,01 {1,00; 1,02}.

Параметры 12-канальной ЭКГ и эхокардиографии в прогнозе течения и исходов ИГМ

На основании результатов 12-канальной ЭКГ построены математические модели прогрессирования ИГМ (рисунок 9) и функционального исхода инсульта (рисунок 10). По данным регрессионного анализа Кокса, относительный риск летального исхода в течение 365 суток наблюдения после ИГМ взаимосвязан с наличием на ЭКГ нормоаритмической ($p = 0,008$), тахиаритмической ($p < 0,001$) или брадиаритмической формы ФП ($p < 0,001$), пароксизмальной ($p = 0,033$) или постоянной формы ФП ($p < 0,001$), групповых желудочковых экстрасистол (ЖЭС) ($p = 0,020$), полной АВ-блокады ($p = 0,002$).

Прогрессирование ИГМ взаимосвязано с рядом показателей ТЭхоКГ ($n = 130$): фиброз трикуспидального клапана ($p = 0,003$), снижение массы миокарда ЛЖ ($p = 0,037$), фиброз и кальциноз митрального клапана ($p = 0,032$ и $p = 0,043$ соответственно), увеличение времени изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ ($p = 0,045$).

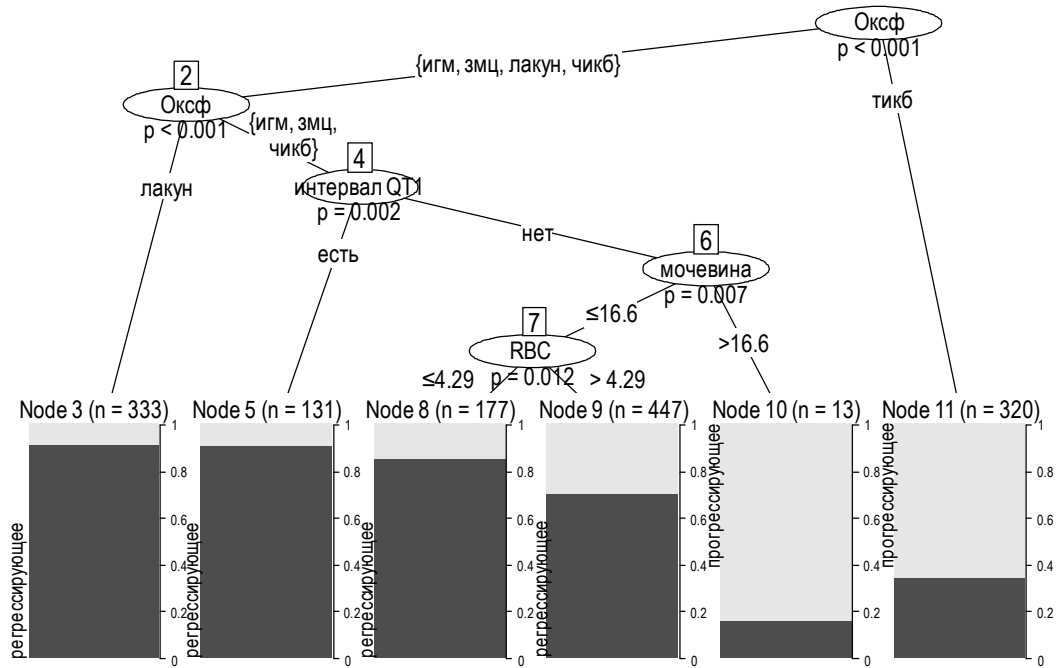


Рисунок 9. — Дендрограмма варианта клинического течения ИГМ по клиническим и ЭКГ данным ($n = 1421$ чел.); алгоритм дерева условного вывода. Точность модели = 0,78 (95% ДИ [0,75; 0,80]); чувствительность = 0,52; специфичность = 0,89; PPV = 0,66; NPV = 0,81

По данным регрессионного анализа Кокса, относительный риск летального исхода в течение года наблюдения связан со следующими показателями ТЭхоКГ: поперечный размер ЛЖ ($p = 0,014$), ударный объем (М-режим) ЛЖ ($p = 0,036$), продольный и поперечный размеры ПЖ ($p = 0,007$ и $p = 0,026$ соответственно), максимальный градиент в систолу в легочной артерии ($p = 0,010$).

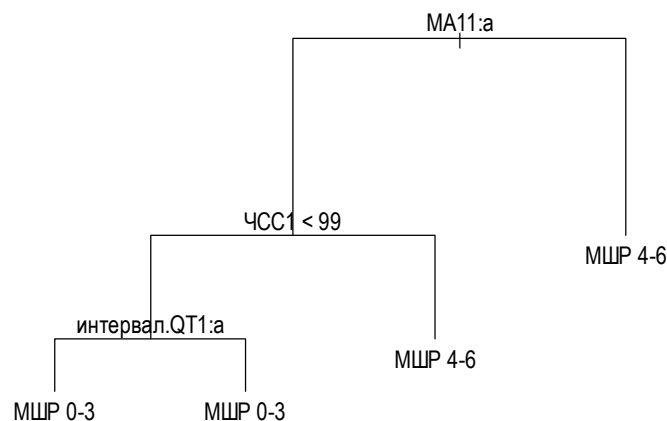


Рисунок 10. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ по клиническим данным и параметрам 12-канальной ЭКГ ($n = 770$ чел.); алгоритм CART. Точность = 0,65 (95% ДИ [0,63; 0,68]); чувствительность = 0,86; специфичность = 0,29; PPV = 0,68; NPV = 0,55

На основании результатов ТЭхоКГ построена математическая модель функционального исхода ИГМ (рисунок 11).

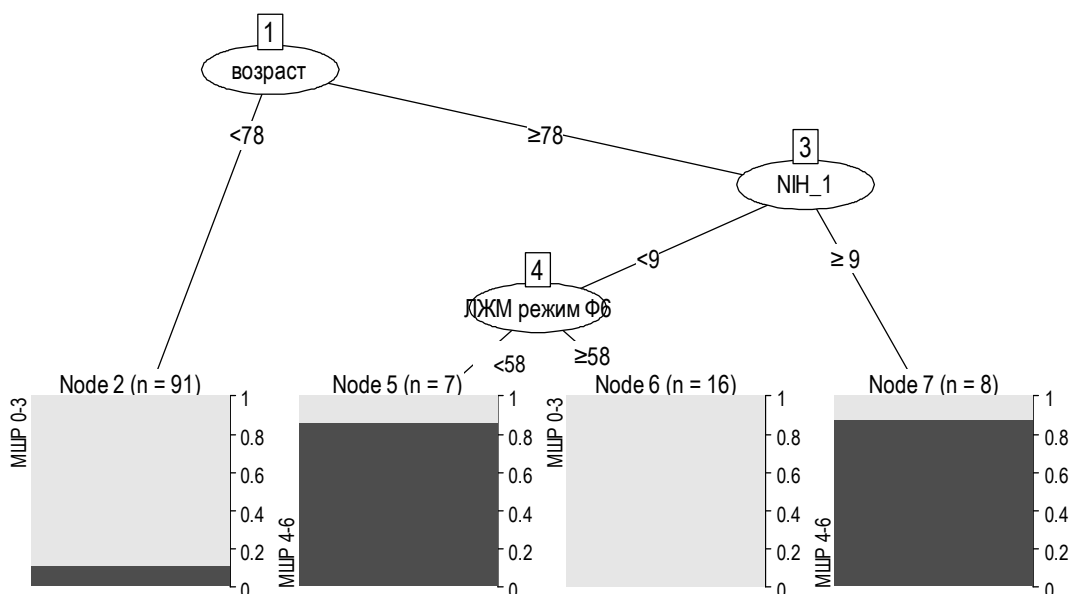


Рисунок 11. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ по клиническим данным и эхокардиографическим данным (n = 130 чел.); алгоритм «дерева с эволюционным обучением». Точность = 0,71 (95% ДИ [0,69; 0,73]); чувствительность = 0,90; специфичность = 0,38; PPV = 0,72; NPV = 0,69

Показатели ВСР в прогнозе течения и исходов ИГМ

Для определения предикторов неблагоприятного клинического течения некардиоэмболического ИГМ разработана модель, включающая клинические (пол, время от дебюта инсульта до госпитализации и характер развития инициальных неврологических симптомов) и кардиоинтервалометрические параметры (LF; MaxRR). Получены следующие значения дискриминантной функции: точность – 83%; n = 218; $p < 0,001$, которые говорят о корректности классификации [190].

Способ прогнозирования прогрессирующего течения ИГМ при постоянной ФП содержит 17 независимых предикторов, включая показатели ВСР: mArEn, MaxRR, RMSSD; точность модели – 82%; n = 113; $p < 0,0001$ [192].

Способ прогнозирования неблагоприятного клинического исхода острого некардиоэмболического ИГМ базируется на определении 6 независимых предикторов: выраженность неврологической симптоматики, mArEn, Min RR, злоупотребление алкоголем, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе, патология периферических артерий; точность классификации – 84,3%; n = 204; $p < 0,0001$ [191]. Результаты

исследования ВСР отражены в 3 патентах на изобретение, которые позволили объективизировать значение параметров вегетативной регуляции сердечного ритма в прогнозе клинического течения и исхода ИГМ [190, 191, 192].

На основании данных ВСР при 5-минутной регистрации ЭКГ у 359 человек с синусовым ритмом (алгоритм «классификационные и регрессионные деревья») установлена прогностическая ценность энтропийных параметров ВСР в отношении прогрессирования инсульта и степени функциональной независимости при выписке из клиники (рисунки 12, 13).

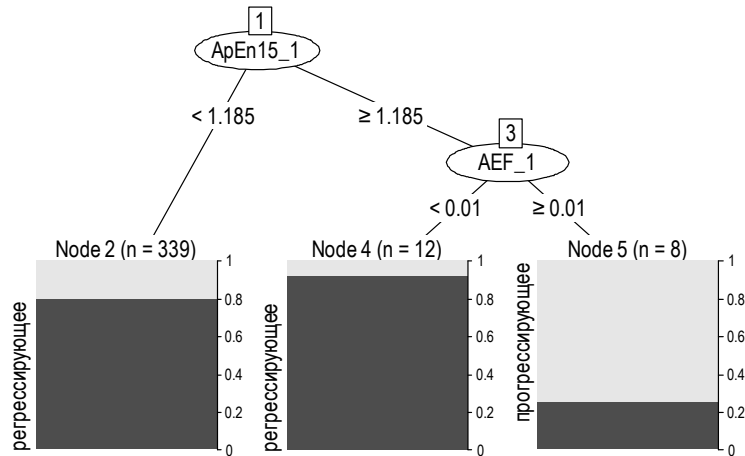


Рисунок 12. — Дендрограмма варианта клинического течения ИГМ по данным энтропийных параметров ВСР (n = 359 чел.); алгоритм «деревья с эволюционным обучением». Точность модели = 0,65 (95% ДИ [0,62; 0,67]); чувствительность = 0,11; специфичность = 0,88; PPV = 0,29; NPV = 0,70

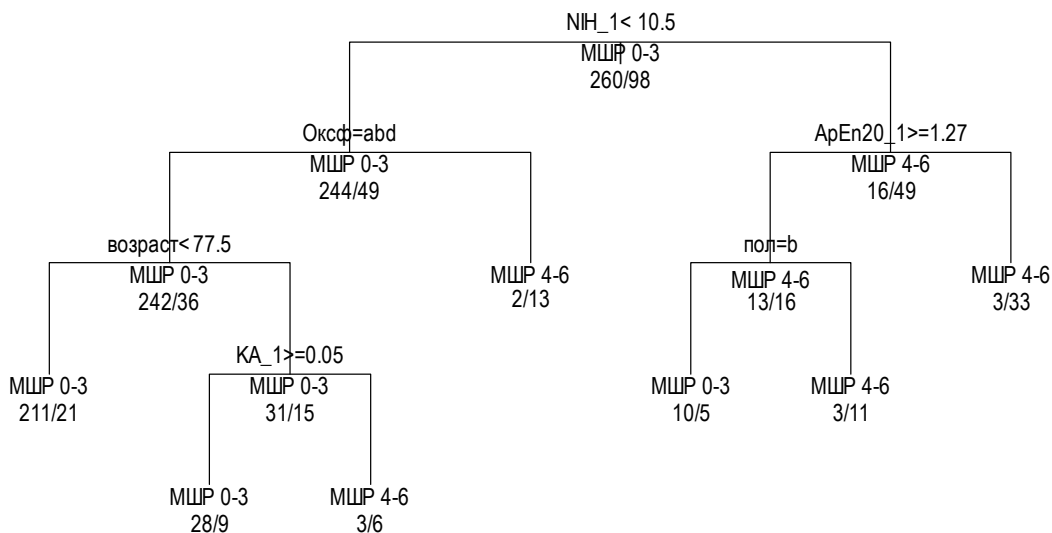


Рисунок 13. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ по клиническим данным и параметрам ВСР (n = 359 чел.); алгоритм «классификационные и регрессионные деревья». Точность = 0,82 (95% ДИ [0,80; 0,84]); чувствительность = 0,89; специфичность = 0,69; PPV = 0,83; NPV = 0,79

Для пациентов с ИГМ при постоянной форме ФП нелинейный коэффициент симпатовагального баланса (КА) и модифицированная энтропия ВСР (АЕФ) представили возможность классифицировать пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного исхода ИГМ (рисунок 14).

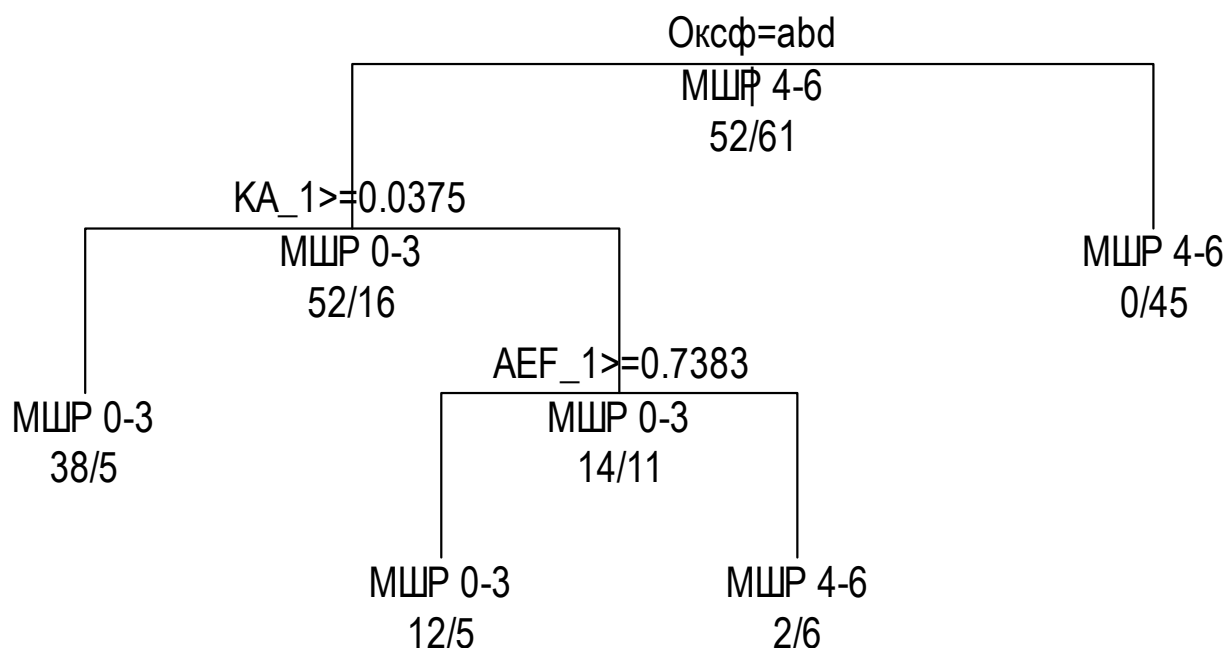


Рисунок 14. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ при постоянной ФП по клиническим данным и параметрам ВСР (n = 113 чел.); алгоритм CART.

**Точность = 0,80 (95% ДИ [0,77; 0,82]); чувствительность = 0,91;
специфичность = 0,61; PPV = 0,80; NPV = 0,79**

Триангулярный индекс ВСР ($HRVi < 3,2$), простая энтропия ($SE_9 < 0,2605$) служат независимыми предикторами прогрессирования инсульта (рисунок 15). По данным регрессионного анализа Кокса, увеличение фрактальной размерности (Fr.Dim) синусового ритма сердца на каждую единицу значения сопровождается снижением относительного риска летального исхода в течение года наблюдения: $p < 0,001$; OR = 0,45 {0,28; 0,72}. Корреляционная размерность (CD.statistic) также ассоциирована с риском летального исхода в течение 30 суток наблюдения: $p = 0,042$; OR = 0,49 {0,64; 0,99}.

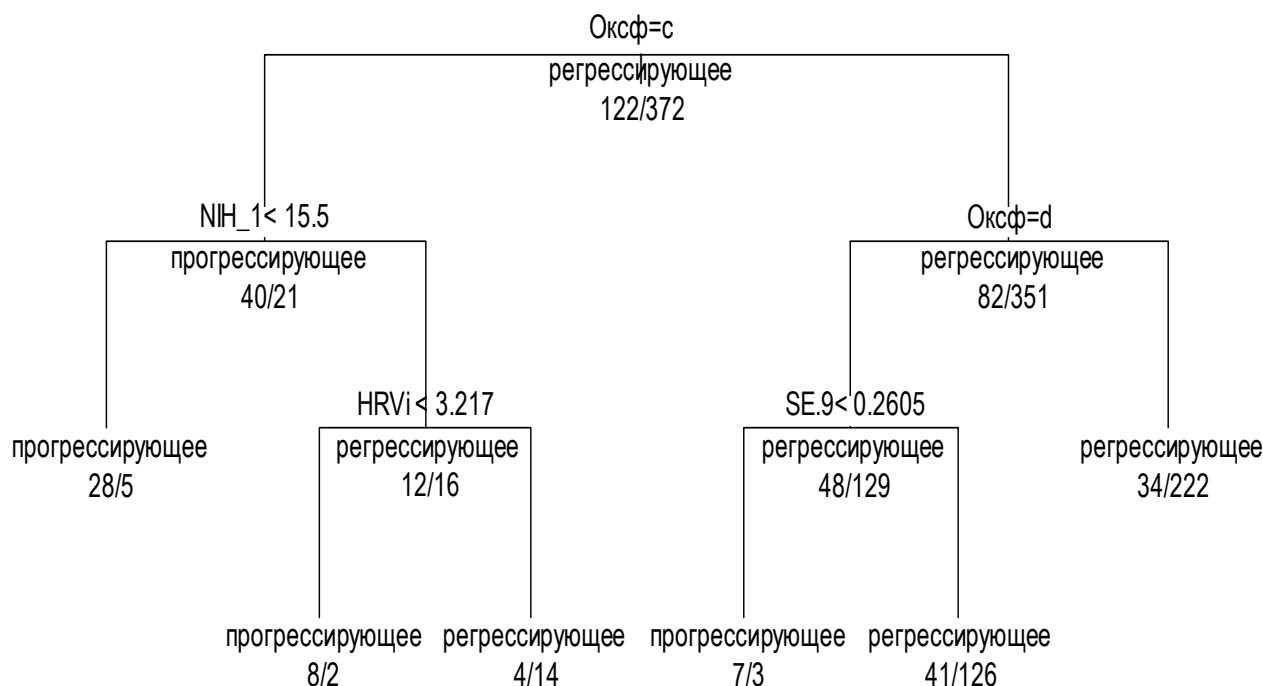


Рисунок 15. — Дендрограмма варианта клинического течения ИГМ по данным хаос-анализа ВСП вместе с клиническими признаками ($n = 494$ чел.); алгоритм CART. Точность = 0,75 (95% ДИ [0,73; 0,78]); чувствительность = 0,33; специфичность = 0,94; PPV = 0,69; NPV = 0,76

Комплексное исследование сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза с помощью ОАТ и ИАТ, коагулологических тестов позволяет использовать значения гемостазиологических параметров в остром периоде ИГМ в качестве независимых предикторов прогрессирующего клинического течения (рисунок 16) и неблагоприятного функционального исхода инсульта (рисунок 17).

По данным регрессионного анализа Кокса, удлинение времени ОАТ $\geq 4,2$ мин в тесте с АДФ 0,5 мкмоль/л на 10-е сутки ассоциировано с достоверным снижением выживаемости после инсульта ($p = 0,043$). При этом выживаемость пациентов в подгруппе с ОАТ $< 4,2$ мин достигала 0,866 {95% Д [0,808; 0,930]}, а в подгруппе с ОАТ $\geq 4,2$ мин – лишь 0,725 {95% ДИ [0,651; 0,807]}; лог-ранг текст $p = 0,006$.

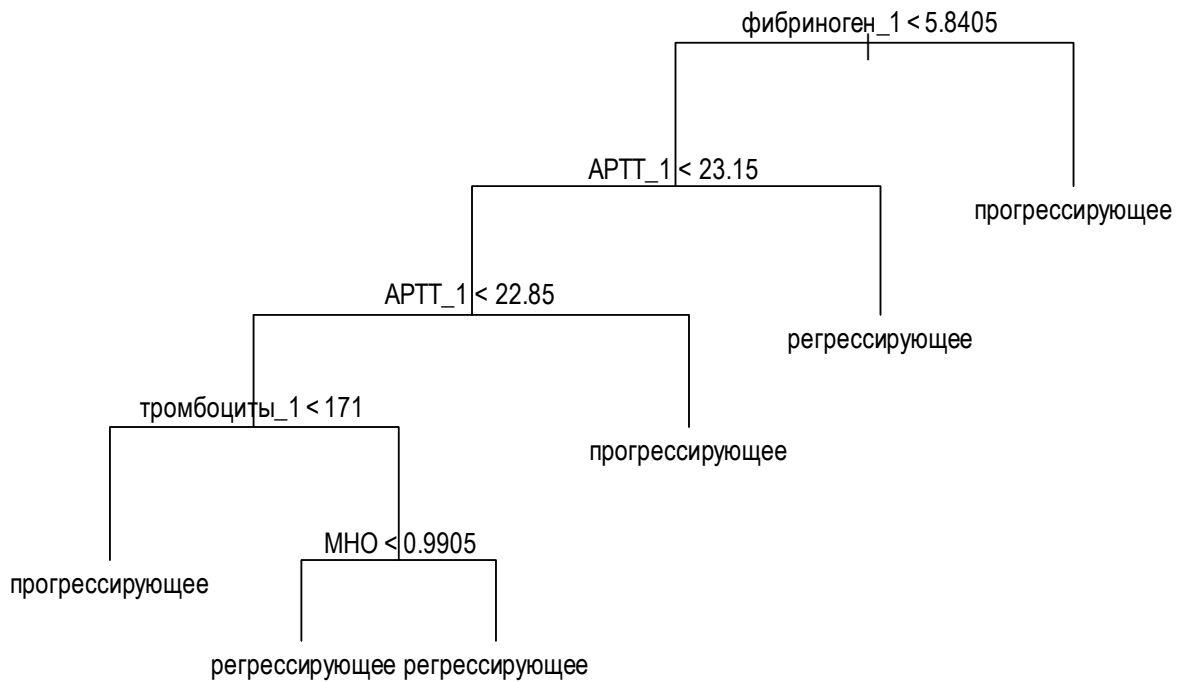


Рисунок 16. — Дендрограмма варианта клинического течения ИГМ по данным коагулограммы в 1-е сутки госпитализации (n = 498 чел.); алгоритм CART. Точность = 0,72 (95% ДИ [0,69; 0,74]); чувствительность = 0,06; специфичность = 0,99; PPV = 0,89; NPV = 0,71

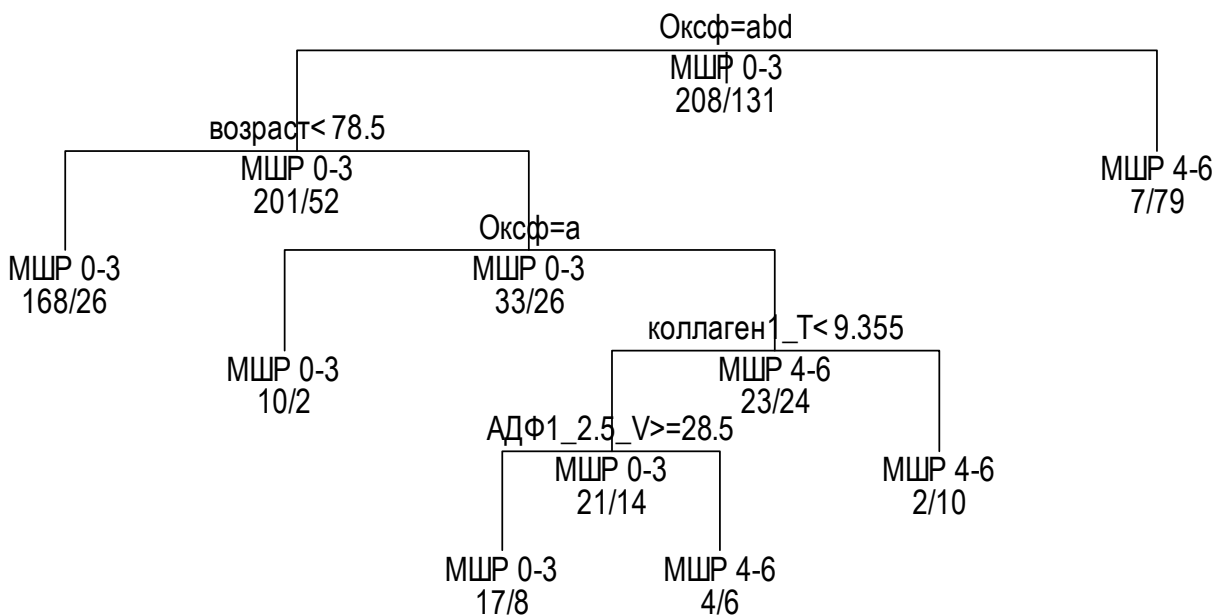


Рисунок 17. — Дендрограмма функционального исхода ИГМ по клиническим данным и данным ОАТ в 1-е сутки (n = 339 чел.); алгоритм CART. Точность = 0,83 (95% ДИ [0,80; 0,84]); чувствительность = 0,95; специфичность = 0,60; PPV = 0,81; NPV = 0,88

Неудовлетворительный функциональный исход инсульта ассоциирован со снижением скорости ($p = 0,046$) и площади под кривой агрегации ИАТ ($p = 0,008$)

в 1-е сутки, что демонстрирует замедление ответной секреторной реакции тромбоцитов в острейшем периоде инсульта на индуктор АДФ высокой концентрации.

При сопоставлении результатов антиагрегантной терапии 251 пациента с ИГМ, получавших АСК в суточной дозе 75-150 мг, и 44 человек, получавших в первые 6 суток инсульта АСК в той же дозе с последующей сменой на 7 сутки антиагреганта на клопидогрел в дозе 75 мг установлено, что при выписке из стационара тяжесть неврологического дефицита в группе, получавшей клопидогрел, была достоверно меньше, чем в группе АСК (3 {2; 5} и 4 {2; 9} баллов NIHSS соответственно; $p = 0,031$).

Кроме того, функциональный исход инсульта в группе пациентов, получавших клопидогрел, был благоприятнее, чем в группе лиц с терапией АСК: 2 {2; 3} и 3 {2; 4} баллов МШР соответственно; $p = 0,007$. На 10-е сутки госпитализации в группе АСК скорость (35,4 {28,5; 43,5} и 24,0 {18,0; 33,0} % в мин соответственно; $p < 0,001$), степень (61,7 {49,4; 70,4} и 36,9 {16,3; 45,3} % соответственно; $p < 0,001$) при ОАТ в тесте с АДФ 0,5 мкмоль / л были достоверно выше, чем в группе клопидогрела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертационного исследования

1. Частота прогрессирующего клинического течения ИГМ достигает 30%. Методом дендрограмм выявлены независимые предикторы прогрессирующего клинического течения ИГМ: подтип инсульта по Оксфордской классификации, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент госпитализации, содержание глюкозы в крови в 1-е сутки, наличие застойной сердечной недостаточности; точность модели составляет 0,78 (95% ДИ [0,76; 0,80]), чувствительность – 0,47, специфичность – 0,92 [1, 2, 3, 5, 7, 14, 15, 24, 27, 28, 30, 31, 35, 42, 45, 73, 74, 75, 84, 85, 87, 89, 91, 92, 97, 99, 103, 110, 111, 127, 139, 140, 141, 143, 145, 146, 147, 149, 151, 178, 179, 180, 182, 188, 189].

2. Прогрессирующее клиническое течение ИГМ приводит к достоверному ухудшению функционального исхода при выписке: ОШ = 7,92 (95% ДИ [6,14; 10,22]); $p < 0,001$. Подтип инсульта по Оксфордской классификации, оценка по шкале NIHSS при поступлении, возраст являются независимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода ИГМ; точность модели – 0,85 (95% ДИ [0,83; 0,87]), чувствительность – 0,93, специфичность – 0,71. Выживаемость пациентов с прогрессирующим ИГМ при сроке наблюдения 1 год составила 0,463 {95% ДИ [0,416; 0,515]}; при сроке наблюдения 3 года – 0,359 {95% ДИ [0,312;

0,413]}; при сроке наблюдения 5 лет – 0,304 {95% ДИ [0,256; 0,361]}, что достоверно ниже показателей пациентов с регрессирующим течением ИГМ [1, 23, 50, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 74, 77, 81, 82, 95, 102, 116, 134, 135, 137, 162, 166, 169, 191].

3. Определены пороговые уровни провоспалительных, гемостатических, эндотелиальных маркеров для прогнозирования выраженности функциональных нарушений на момент выписки из стационара и выживаемости пациентов в постинсультном периоде. С неудовлетворительным функциональным исходом инсульта (4-6 баллов МШР) взаимосвязаны: концентрация ФНО- α в крови ≤ 44 нг / л ($p = 0,048$), вСРБ ≥ 14 мг / л ($p < 0,001$), ДД $> 0,450$ мг / л ($p = 0,021$), ФВ $\geq 244\%$ ($p < 0,001$). Концентрация СЭФР в крови ≤ 222 нг / л ассоциирована с сохранением умеренного или тяжелого неврологического дефицита (≥ 7 баллов NIHSS) при выписке ($p = 0,012$).

Уровень NT-proBNP > 269 нг / л в крови пациентов с кардиоэмболическим ЧИКБ при ФП сопряжен с грубым функциональным дефицитом, невозможностью самостоятельного передвижения, потребностью в постоянном постороннем уходе, данные о чем в проведенных ранее исследованиях отсутствовали ($p = 0,021$). Высокое содержание МН и НМН в крови в остром периоде инсульта ассоциировано с неудовлетворительным функциональным исходом лечения и тяжестью клинических проявлений парциального кардиоэмболического ИГМ при ФП. При удовлетворительном функциональном исходе инсульта высокая концентрация МН в 1-е сутки обследования ($> 52,3$ нг / л) выявлена в 11,1%, а в группе лиц, имеющих оценку от 4 до 6 баллов МШР при выписке – в 66,7%; $p = 0,006$. При хорошем функциональном исходе высокие концентрации НМН ($> 100,6$ нг / л) в 1-е сутки отмечаются реже, чем при плохом (15,8% и 57,1% соответственно; $p = 0,035$) [1, 37, 40, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 64, 82, 112, 113, 115, 116, 124, 125, 129, 131, 132, 134, 150, 155, 157, 159, 162, 163, 167, 170, 173, 181, 193, 194].

4. По результатам ROC- анализа установлены пороговые значения биомаркеров в крови, ассоциированные со снижением выживаемости в течение года наблюдения после инсульта: СЭФР ≤ 222 нг / л (выживаемость 0,650 {95% ДИ [0,471; 0,897]}; $p = 0,007$), ФНО- α в крови ≤ 44 нг / л (0,652 {95% ДИ [0,484; 0,879]}; $p = 0,003$), ПНУП ≥ 27 нг / л (0,595 {95% ДИ [0,428; 0,827]}; $p = 0,033$), вСРБ ≥ 14 мг / л (0,471 {95% ДИ [0,284; 0,779]}; $p < 0,001$), ДД $> 0,450$ мг / л (0,503 {95% ДИ [0,344; 0,737]}; $p < 0,001$), ФВ $\geq 312\%$ (0,419 {95% ДИ [0,239; 0,734]}); $p < 0,001$) [1, 37, 46, 50, 55, 60, 62, 113, 124, 132, 134, 159, 161, 162, 163, 164, 167, 170, 181, 193, 194].

5. Увеличение концентрации МН в 1-е сутки и на 7-е сутки на каждую единицу значения сопровождается возрастанием относительного риска летального

исхода в течение года наблюдения: $OR = 1,81 \{1,23; 2,67\}$; $p = 0,003$ и $OR = 1,74 \{1,15; 2,65\}$; $p = 0,009$ соответственно. Возрастание содержания в крови НМН в 1-е сутки ассоциировано с увеличением риска летального исхода как в течение месяца, так и в течение года наблюдения: $OR = 1,01 \{1,00; 1,01\}$; $p = 0,027$ и $OR = 1,01 \{1,00; 1,02\}$; $p = 0,008$ соответственно [1, 51, 61, 62, 63, 64, 82, 125, 129, 131, 132, 134, 157, 161, 162, 167, 174].

6. Нарастание неврологического дефицита на фоне лечения взаимосвязано с наличием ФП ($p = 0,002$) и АВ-блокады 3 степени ($p = 0,002$) в 1-е сутки. Разработанная математическая модель прогрессирующего клинического течения ИГМ, включающая клинические (ТИКБ, лакунарный ИГМ), электрокардиографические (удлинение интервала QT на ЭКГ) и лабораторные независимые предикторы (уровень мочевины $> 16,6$ ммоль / л, количество эритроцитов $> 4,29 \times 10^{12}/л$) обладает высокой точностью, равной 0,78 (95% ДИ [0,75; 0,80]), чувствительностью – 0,52, специфичностью – 0,89.

Относительный риск летального исхода в течение 365 суток наблюдения взаимосвязан с такими показателями ЭКГ, как нормоаритмическая ($p = 0,008$), тахикардическая ($p < 0,001$) или брадикардическая формы ФП ($p < 0,001$), пароксизмальная ($p = 0,033$) или постоянная формы ФП ($p < 0,001$), групповые ЖЭС ($p = 0,020$), полная АВ-блокада ($p = 0,002$).

Прогрессирующее клиническое течение ИГМ ассоциировано с фиброзом трикуспидального клапана ($p = 0,003$), снижением массы миокарда ЛЖ ($p = 0,037$), фиброзом и кальцинозом митрального клапана ($p = 0,032$ и $p = 0,043$ соответственно), увеличением ВПР ЛЖ ($p = 0,045$). Независимыми предикторами благоприятного исхода заболевания являются: возраст < 78 лет, NIHSS < 9 баллов, фракция выброса ЛЖ ≥ 58 %; точность модели – 0,71 (95% ДИ [0,69; 0,73]); чувствительность – 0,90; специфичность – 0,38.

Относительный риск летального исхода в течение первого года наблюдения после перенесенного ИГМ взаимосвязан с такими параметрами ТЭхоКГ, как поперечный размер ЛЖ ($p = 0,014$), ударный объем ЛЖ ($p = 0,036$), продольный и поперечный размеры ПЖ ($p = 0,007$ и $p = 0,026$ соответственно), максимальный градиент в систолу в легочной артерии ($p = 0,010$) [73, 74, 125, 133, 180, 182].

7. Установлена прогностическая ценность нелинейного параметра ВСП — аппроксимированной энтропии ($ApEn_{20} < 1,009$) наряду с клиническими параметрами (ТИКБ, NIHSS < 16 баллов) в оценке риска развития прогрессирования инсульта на фоне синусового ритма сердца при точности модели 0,75 (95% ДИ [0,73; 0,77]), чувствительности – 0,29; специфичности – 0,94. Высокой точностью обладает созданная на основе параметров хаос-анализа ВСП ($HRVi < 3,2$ и $SE_9 < 0,2605$) математическая модель; точность – 0,75 (95% ДИ [0,73; 0,78]); чувствительность – 0,33; специфичность – 0,94.

Установлена прогностическая ценность энтропийных параметров ВСР в отношении благоприятного исхода ИГМ на фоне синусового ритма сердца: $KA \geq 0,05$ и $ApEn20 \geq 1,27$; точность модели – 0,82 (95% ДИ [0,80; 0,84]); чувствительность – 0,89; специфичность – 0,69. Предложенная классификация пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного исхода ИГМ при ФП обоснована тремя независимыми предикторами (отсутствие ТИКБ, $KA \geq 0,038$ и $AEF \geq 0,738$), обладает точностью 0,80 (95% ДИ [0,77; 0,82]), чувствительностью – 0,91, специфичностью – 0,61.

Впервые в качестве независимых предикторов в математические модели прогрессирования некардиоэмболического ИГМ включены определение LF, MaxRR ($p < 0,001$), прогрессирования инфаркта мозга при постоянной ФП – AEF, MaxRR, RMSSD ($p < 0,001$). Разработан новый способ прогнозирования неблагоприятного функционального исхода ИГМ, включающий определение AEF, MinRR ($p < 0,001$).

Увеличение адаптивности, изменчивости кардиоинтервалов способствует снижению риска смертельного исхода в раннем постинсультном периоде. Установлена достоверная взаимосвязь фрактальной размерности (Fr.Dim) кардиоритма со снижением относительного риска смерти в постинсультном периоде в течение 12 месяцев ($OR = 0,45$ {0,28; 0,72}; $p < 0,001$). Корреляционная размерность кардиоритма (CD.statistic) позволяет прогнозировать риск летального исхода в течение 30 суток наблюдения ($OR = 0,49$ {0,64; 0,99}; $p = 0,042$) [1, 23, 25, 26, 29, 32, 34, 65, 66, 73, 74, 76, 78, 79, 81, 83, 86, 88, 90, 93, 94, 96, 98, 99, 101, 104, 105, 106, 110, 112, 122, 133, 135, 141, 144, 148, 152, 153, 154, 156, 166, 171, 179, 180, 182, 187, 188, 190, 191, 192].

8. Установлена диагностическая значимость мониторингирования гемостазиологических параметров в остром периоде ИГМ в отношении клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов. Показатели коагулограммы в 1-е сутки госпитализации пациентов с ИГМ являются независимыми предикторами прогрессирования инсульта: уровень фибриногена $> 5,8$ г/л, АПТВ $< 23,2$ с, АПТВ $> 22,8$ с, количество тромбоцитов $< 171 \times 10^9$ / л; точность модели – 0,72 (95% ДИ [0,69; 0,74]); чувствительность – 0,06; специфичность – 0,99.

Выраженные неврологические симптомы при выписке сопровождались удлинением времени агрегации кровяных пластинок в тестах ОАТ с раствором АДФ низкой концентрации и раствором коллагена на 10-е сутки лечения ($p = 0,030$ и $p = 0,001$ соответственно). Неблагоприятный функциональный исход ИГМ базируется на ассоциации снижения скорости ($p = 0,046$) и площади под кривой агрегации ИАТ ($p = 0,008$), определенным в 1-е сутки. К узловым параметрам предложенной математической модели функционального исхода инсульта отнесены: нетотальный подтип ИГМ, NIHSS ≤ 11 баллов, возраст ≤ 78 лет, МНО $< 1,147$, АПТВ

$\geq 27,1$ с; точность модели – 0,84 (95% ДИ [0,82; 0,86]); чувствительность – 0,89; специфичность – 0,76. Удлинение времени ОАТ $> 4,2$ мин в тесте с АДФ 0,5 мкмоль / л (10-е сутки) ассоциировано с достоверным снижением выживаемости после инсульта ($p = 0,043$).

Терапия АСК/ клопидогрелом имеет преимущества перед монотерапией АСК не только в отношении биологических конечных точек — тяжести неврологических симптомов и функционального исхода, но и в плане ингибирования агрегационных свойств тромбоцитов, информация о чем в ранее проведенных исследованиях отсутствовала. При выписке из стационара тяжесть неврологического дефицита в группе, получавшей клопидогрел, была достоверно меньше, чем в группе АСК (3 {2; 5} и 4 {2; 9} баллов NIHSS соответственно; $p = 0,031$), а функциональный исход – благоприятнее (2 {2; 3} и 3 {2; 4} баллов МШР соответственно; $p = 0,007$). На 10-е сутки госпитализации скорость, степень ОАТ с АДФ 0,5 мкмоль / л в группе АСК были достоверно выше, чем в группе клопидогрела ($p < 0,001$) [1, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 33, 36, 38, 39, 41, 43, 44, 53, 69, 71, 72, 80, 94, 107, 108, 109, 114, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 126, 128, 130, 136, 137, 138, 158, 160, 165, 168, 172, 175, 176, 177, 178, 179, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189].

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертационной работы

1. Исследование клинических показателей и гемостазиологических характеристик пациентов с острым ИГМ легло в основу инструкций по применению [178-182], в соответствии с которыми алгоритм выбора антиагрегантной терапии у пациентов с некардиоэмболическим ИГМ предполагает ежедневное назначение АСК в дозе от 75 до 150 мг в сутки. Пациентам с ИГМ с сопутствующим атеросклерозом церебральных артерий (стенозы $\geq 50\%$ просвета) показана антиагрегантная монотерапия АСК (75–150 мг ежедневно) или клопидогрелом (75 мг ежедневно). При отсутствии снижения агрегационной активности тромбоцитов на фоне лечения АСК целесообразно дополнительно назначить низкие дозы прямых антикоагулянтов либо заменить АСК на клопидогрел с последующим выполнением ОАТ. Проведенное исследование продемонстрировало снижение скорости и степени агрегации тромбоцитов по данным ОАТ на фоне лечения клопидогрелом по сравнению с АСК, которое сопровождалось меньшей выраженностью неврологических симптомов инсульта и благоприятным функциональным исходом. Клопидогрел предпочтителен у пациентов с ИГМ на фоне мультифокального атеросклероза, сахарного диабета, повторного некардиоэмболического ИГМ, при непереносимости АСК, а также у пациентов с однократным ИГМ, развившимся на

фоне постоянного приема АСК. Инструкция по применению включает алгоритм диагностики состояния системы гемостаза, позволяющий выявить признаки наличия и прогрессирования ДВС-синдрома в остром периоде ИГМ, сопряженного с неблагоприятным клиническим исходом лечения [181].

Раскрытие диагностической значимости гемостазиологических параметров в остром периоде ИГМ дает основу для построения оптимального алгоритма обследования пациента в условиях инсультного отделения и рационального использования имеющихся антитромботических лекарственных средств для долгосрочной вторичной профилактики повторных ИГМ [181].

2. Определение содержания в крови провоспалительных (вСРБ, ФНО- α), гемостатических (ДД, ФВ), эндотелиальных маркеров (СЭФР), маркеров состояния симпато-адреналовой системы (МН, НМН) и сердечной недостаточности (ПНУП, NT-proBNP) обладает прогностической значимостью в отношении функционального исхода инсульта и выживаемости пациентов с ИГМ. В инструкции по применению приведены пороговые значения биохимических предикторов и маркеров инфаркта мозга, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом [181].

3. Гипотензивную и антиаритмическую терапию в остром периоде ИГМ необходимо проводить с учетом патогенетического варианта инсульта, сопутствующей соматической патологии, выраженности стенозирующего атеросклероза церебральных артерий и прогрессирующего течения ИГМ [178, 179, 180, 182]. У пациентов с ИГМ при артериальной гипертензии со снижением активности симпатической нервной системы, определяемым по клиническим данным и показателям 5-минутной ВСР, использование бета-блокаторов нецелесообразно [179].

4. В результате работы разработан и использован в практическом здравоохранении методологический подход к понятию «прогрессирующий инсульт» [1, 28, 30, 31, 180, 182]. Прогрессирование симптомов инсульта на 2 и более балла шкалы NIHSS в первые 7 суток госпитализации встречается у каждого третьего пациента с ИГМ (30%). При этом частота неблагоприятного развития симптомов инсульта различается в зависимости от патогенетического подтипа ОНМК и составляет для ТИКБ 65,6%, для ЧИКБ – 26,7%, для лакунарного ИГМ – 9,0%, для ИГМ ЗМЦ – 18,5% [66].

5. Для определения вероятности прогрессирующего клинического течения, неблагоприятного функционального исхода и выживаемости пациентов с острым ИГМ разработаны прогностические математические модели, включающие независимые клинические, гемостазиологические, лабораторные, нейровизуализационные, эхокардиографические, электрокардиографические, кардиоинтервалометрические предикторы [1, 73, 74, 180, 190, 191, 192].

6. Разработано новое программное обеспечение для расчета нелинейных параметров ВСР: фрактальной размерности, корреляционной размерности, простой

энтропии, демонстрирующих клинически значимые ассоциации с вариантами течения, функциональным исходом и выживаемостью при основных патогенетических подтипах ИГМ [73, 74].

Информация об использовании результатов диссертационного исследования

Полученные при выполнении настоящей работы результаты внедрены в практику работы неврологических отделений (48 актов): № 1, № 2 РНПЦ неврологии и нейрохирургии (12 актов), № 1, № 2, № 3 УЗ ГК БСМП г. Минска (7 актов), № 3, № 5 УЗ «5-я ГКБ» г. Минска (7 актов), № 3 УЗ «9-ая ГКБ г. Минска» (1 акт), УЗ «ГБСМП» г. Бреста (1 акт), УЗ «Брестская областная больница» (2 акта), УЗ «Брестская центральная городская больница (5 актов), УЗ «Пинская городская больница №1» (1 акт), УЗ «Ивацевичская ЦРБ» (1 акт), УЗ «Витебская городская клиническая больница №1» (1 акт), УЗ «Гомельская областная клиническая больница» (1 акт), УЗ «Гомельская городская клиническая больница» (3 акта), УЗ «Гродненская областная клиническая больница» (1 акт), № 2 УЗ «Могилевская больница №1» (1 акт), УЗ «Могилевская областная больница» (2 акта), УЗ «Минская ордена Трудового Красного знамени областная клиническая больница» (2 акта).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в изданиях, входящих в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований****Монография**

1. Гончар, И. А. Биохимические предикторы и маркеры острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус ; под ред. В. С. Камышникова, Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии. – Минск : БелМАПО, 2013. – 510 с.

Статьи в рецензируемых научных журналах

2. Гончар, И. А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга / И. А. Гончар // Мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 124-126.

3. Гончар, И. А. Динамика артериального давления в остром периоде малого глубинного инфаркта мозга / И. А. Гончар // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 68-72.

4. Лихачев, С. А. Гипотензивная терапия у больных с острым кардиоэмболическим инсультом / С. А. Лихачев, И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 62-67.

5. Гончар, И. А. Шкальная оценка клинического состояния больных в остром периоде инсульта / И. А. Гончар // Мед. новости. – 2006. – № 1. – С. 47-50.

6. Недзьведь, Г. К. Дифференцированная гипотензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта / Г. К. Недзьведь, С. А. Лихачев, И. А. Гончар // Мед. панорама. – 2005. – № 11. – С. 71-73.

7. Гончар, И. А. Критерии диагностики и некоторые аспекты лечения основных патогенетических вариантов ишемического инсульта при артериальной гипертензии / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, С. А. Лихачев // Мед. панорама. – 2005. – № 11. — С. 73-75.

8. Недзьведь, Г. К. Современные подходы к проведению антигипертензивной терапии у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями / Г. К. Недзьведь, И. А. Гончар, Т. А. Нечесова // Мед. новости. — 2006. — № 5. — С. 63-67.

9. Гончар, И. А. Антигипертензивная терапия в остром периоде лакунарного инфаркта мозга / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзьведь // Пробл. здоровья и экологии. – 2006. – № 1. – С. 94-98.

10. Недзьведь, Г. К. Дифференцированная реперфузионная и нейропротекторная терапия при остром инфаркте мозга / Г. К. Недзьведь, С. А. Лихачев, И. А. Гончар // Мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 61-64.

11. Гончар, И. А. Антигипертензивная терапия у больных с атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзведь, С. А. Лихачев // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 99-104.
12. Лихачев, С. А. Базисная терапия ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией / С. А. Лихачев, И. А. Гончар, Г. К. Недзведь // Мед. новости. – 2006. – № 7. – С. 37-41.
13. Гончар, И. А. Современные аспекты антикоагулянтной терапии в остром периоде ишемического инсульта / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзведь // Мед. панорама. – 2006. – № 6. – С. 54-57.
14. Гончар, И. А. Динамика артериального давления в остром периоде кардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар // Пробл. здоровья и экологии. – 2006. – № 2. — С. 53-58.
15. Гончар, И. А. Динамика артериального давления в острый период атеротромботического инфаркта мозга / И. А. Гончар // Здоровоохранение. – 2007. – № 1. – С. 14-16.
16. Лихачев, С. А. Антигипертензивная терапия при основных подтипах инфаркта мозга / С. А. Лихачев, И. А. Гончар, Г. К. Недзведь // Здоровоохранение. – 2007. – № 2. – С. 19-23.
17. Гончар, И. А. Антитромбоцитарная терапия при инфаркте мозга / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзведь // Здоровоохранение. — 2007. — № 10. — С. 28-33.
18. Гончар, И. А. Лабораторный контроль терапии нефракционированным гепарином в остром периоде ишемического инсульта / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев // Мед. новости. – 2008. – № 7. – С. 27-31.
19. Степанова, Ю. И. Лабораторный мониторинг терапии антикоагулянтами непрямого действия при цереброваскулярной патологии / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Мед. панорама. – 2008. – № 7. – С. 39-42.
20. Гончар, И. А. Основные принципы терапии антикоагулянтами непрямого действия при инфаркте мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев // Мед. новости. – 2008. – № 11. – С. 43–45.
21. Гончар, И. А. Лабораторный мониторинг терапии низкомолекулярными гепаринами при инфаркте мозга. Часть 1 / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев // Воен. медицина. – 2008. – № 4. – С. 78-80.
22. Гончар, И. А. Лабораторный мониторинг терапии низкомолекулярными гепаринами при инфаркте мозга. Часть 2 / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев // Воен. медицина. – 2009. – № 1. – С. 93-97.
23. Клинические и кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга. Часть I / И. А. Гончар, А. В. Фролов,

С. А. Лихачев, Л. М. Гуль, Г. К. Недзведь // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2009. – № 2. – С. 50-57.

24. Гончар, И. А. Характеристика липидного состава крови у больных с инфарктом мозга на фоне хронической церебральной ишемии / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Ю. И. Степанова // Мед. панорама. – 2009. – № 5. – С. 35-38.

25. Изучение флуктуаций сердечного ритма: нелинейный подход / А. В. Фролов, В. Я. Радчук, Л. М. Гуль, И. А. Гончар // Функциональная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 23-26.

26. Кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, С. А. Лихачев, Л. М. Гуль, Г. К. Недзведь // Мед. новости. – 2010. – № 1. – С. 59-62.

27. Гончар, И. А. Изменения липидного профиля крови у больных ишемическим инсультом на фоне хронической церебральной ишемии / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Леч. дело. – 2010. – № 2. – С. 39-42.

28. Гончар, И. А. Построение прогностической модели прогрессирования некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа / И. А. Гончар // Мед. новости. – 2011. – № 1. – С. 69-76.

29. Состояние вегетативного нервного контроля кардиоритма по данным кардиоинтервалометрии у больных с лакунарным ишемическим инсультом / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Г. К. Недзведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 108-120.

30. Гончар, И. А. Методические подходы к исследованию проблемы прогрессирующего течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 152-158.

31. Гончар, И. А. Паттерны прогрессирующего клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар // Мед. панорама. – 2010. – № 8. – С. 55-60.

32. Гончар, И. А. Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар // Дальневосточ. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 12-15.

33. Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев, Т. Ю. Бончковская, Т. А. Тимошенко // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 76-85.

34. Variability сердечного ритма в остром периоде лакунарного инфаркта мозга / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, И. С. Прудывус, Г. К. Недзведь // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 8, вып. 2: Инсульт. – С. 15-20.

35. Гончар, И. А. Клинические предикторы прогрессирующего клинического течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // Воен. медицина. – 2011. – № 3. – С. 107-110.
36. Степанова, Ю. И. Возможности импедансной агрегатометрии тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями / Ю. И. Степанова, Л. М. Шишло, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Воен. медицина. – 2011. – № 4. – С. 95-99.
37. Гончар, И. А. Сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов с некардиоэмболическим инфарктом мозга при начальном атеросклеротическом поражении церебральных артерий / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Воен. медицина. – 2011. – № 4. – С. 36-39.
38. Технология импедансной агрегатометрии тромбоцитов и значение ее использования при обследовании у больных с острым ишемическим инсультом / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. В. Камышников, Л. М. Шишло, С. А. Лихачев // ARS Medica. Искусство медицины. – 2011. – № 13. – С. 142-146.
39. Агрегатометрия тромбоцитов при инфаркте мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, В. В. Камышников // Весці Нац. акад. навук Беларусі. – 2012. – № 1. – С. 67-71.
40. Патологические механизмы стимуляции ангиогенеза и нейропротекторного эффекта васкулоэндотелиального фактора роста при инфаркте мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович, Е. Ф. Святская // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 36-42.
41. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Л. И. Алехнович, Т. А. Тимошенко // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 50-57.
42. Гончар, И. А. Прогрессирование инфаркта мозга: причины развития и пути преодоления / И. А. Гончар // ARS Medica. Искусство медицины. – 2012. – № 8. – С. 131-141.
43. Организация первичной профилактики ишемического инсульта / С. А. Лихачев, Г. К. Недзведь, А. Е. Семак, Л. Н. Анацкая, И. А. Гончар, Т. В. Лурье, Н. М. Чечик // Здоровоохранение. – 2012. – № 8. – С. 21-25.
44. Степанова, Ю. И. Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев // Саратов. науч.-мед. журн. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 770-774.
45. Гончар, И. А. Прогрессирующий ишемический инсульт: патогенетические механизмы развития. Обзор литературы / И. А. Гончар // Здоровоохранение. – 2012. – № 10. – С. 55-59.

46. Гончар, И. А. Фактор некроза опухоли-альфа и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Клініч. та експеримент. патологія. – 2012. – Т. 11, № 3, ч. 1. – С. 45-48.
47. Гончар, И. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста в острейшем периоде ишемического инсульта / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Дальневосточ. мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 57-60.
48. Экспрессия эндотелина-1 в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Вісн. морфології. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 399-404.
49. Гончар, И. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста — биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Кровообращение и гемостаз. – 2012. – № 4. – С. 37-42.
50. Гончар, И. А. Прогностическое значение фактора некроза опухоли альфа при инфаркте мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2012. – № 4. – С. 5-11.
51. Гончар, И. А. Значение семейства натрийуретических пептидов при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Мед. панорама. – 2012. – № 7. – С. 43-47.
52. Гончар, И. А. Роль фактора некроза опухоли-альфа и других провоспалительных цитокинов в формировании и развитии инфаркта головного мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 84-94.
53. Опыт применения оптической агрегатометрии тромбоцитов и Тех-Полимер-теста при остром ишемическом инсульте / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. С. Камышников, С. А. Лихачев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 1. — С. 48-56.
54. Гончар, И. А. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым ишемическим инсультом / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3, вып. 2: Инсульт. — С. 25-29.
55. Гончар, И. А. Сосудистый эндотелиальный фактор роста — предиктор летальности после инфаркта мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. – 2013. – Вып. 2. – С. 68-74.
56. Степанова, Ю. И. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Мед. новости. – 2013. – № 10. – С. 12-18.

57. Степанова, Ю. И. Диагностическая ценность исследования уровня Д-димеров крови при остром нарушении мозгового кровообращения / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 4. – С. 89-98.
58. Степанова, Ю. И. Клинико-лабораторная значимость определения С-реактивного белка при цереброваскулярной патологии / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Мед. панорама. – 2013. – № 5. – С. 62–65.
59. Степанова, Ю. И. Клинико-лабораторное значение Тех-Полимер-теста при остром инфаркте головного мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Мед. панорама. – 2013. – № 7. – С. 36-38.
60. Гончар, И. А. Фактор некроза опухоли альфа — предиктор функционального исхода у пациентов с острым инфарктом мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 89-94.
61. Уровень норметанефрина в остром периоде инфаркта мозга — предиктор функционального исхода заболевания / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, Ю. И. Степанова, Е. И. Дашкевич // Мед. новости. – 2014. – № 5. – С. 62-65.
62. Концентрация метанефрина в плазме крови как предиктор летальности после инфаркта мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, Ю. И. Степанова, А. А. Гончар, Л. М. Шишло, Е. И. Дашкевич // Мед. новости. – 2014. – № 6. – С. 78-82.
63. Нечипуренко, Н. И. Катехоламины при инфаркте мозга / Н. И. Нечипуренко, И. А. Гончар // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 18-26.
64. Гончар, И. А. Амино-концевой мозговой натрийуретический пропептид — предиктор функционального исхода острого кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 44-52.
65. Энтропия сердечного ритма — предиктор функционального исхода парциального инфаркта мозга в бассейне сонных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, А. В. Фролов, М. И. Бельская, И. С. Прудывус, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль // Мед. новости. – 2015. – № 1. – С. 41-46.
66. Гончар, И. А. Прогрессирующий ишемический инсульт: функциональный исход и выживаемость / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Г. К. Недзьведь // Мед. новости. – 2015. – № 2. – С. 68-71.
67. Гончар, И. А. Гемостатические параметры и клинический исход острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Мед. новости. – 2015. – № 3. – С. 65-70.

68. Гончар, И. А. Импедансная агрегометрия тромбоцитов и функциональный исход острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, Т. Ю. Бончковская // Воен. медицина. – 2015. – № 2. – С. 23-25.

69. Показатели коагулограммы — предикторы прогрессирующего клинического течения ишемического инсульта / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Воен. медицина. – 2015. – № 2. — С. 26-28.

70. Показатели плазменного гемостаза в остром периоде инфаркта мозга как предикторы функционального исхода заболевания / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 49-53.

71. Показатели гемостазиограммы в прогнозе выживаемости пациентов с инфарктом мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Мед. новости. – 2015. – № 5. – С. 73-76.

72. Сравнительный анализ антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Т. Ю. Бончковская, С. Я. Свиридович, С. А. Марейко, А. В. Красильникова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 25-38.

73. Гончар, И.А. Прогнозирование прогрессирующего клинического течения инфаркта мозга методом дендрограмм / И. А. Гончар, И. С. Прудывус // Мед. новости. – 2016. – № 7. – С. 67-70.

74. Гончар, И.А. Построение математических моделей функционального исхода инфаркта мозга методом дендрограмм / И. А. Гончар, И. С. Прудывус // Мед. новости. – 2016. – № 8. – С. 82-86.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

75. Гончар, И. А. Динамика неврологических нарушений и артериального давления в остром периоде малого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, Т. В. Хомиченко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2006. – Вып. 8. – С. 34-41.

76. Результаты кардиоинтервалометрии у больных с прогрессирующим инфарктом мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2008. – Вып. 11. – С. 36-45.

77. Гончар, И. А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ.

центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2009. – Вып. 12. – С. 84-93.

78. Параметры вариабельности сердечного ритма при различной локализации кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, И. С. Прудывус, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2010. – Вып. 13. – С. 39-49.

79. Гончар, И. А. Энтропия сердечного ритма в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2011. – Вып. 14. – С. 43-54.

80. Состояние первичного и вторичного гемостаза у пациентов с инфарктом мозга при субстенотическом поражении церебральных артерий / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев, Т. Ю. Бончковская, Т. А. Тимошенко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2011. – Вып. 14. – С. 31-43.

81. Энтропия сердечного ритма как прогностический критерий у пациентов с парциальным ишемическим инсультом в бассейне сонных артерий / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, М. И. Бельская, Г. К. Недзьведь, И. С. Прудывус // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2013. – Вып. 16. – С. 68-78.

82. Нечипуренко, Н. И. Катехоламины крови — прогностический критерий исхода парциального ишемического инсульта в бассейне сонных артерий / Н. И. Нечипуренко, И. А. Гончар // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2014. – Вып. 17. – С. 53-67.

83. Энтропия сердечного ритма — предиктор прогрессирующего клинического течения частичного инфаркта мозга в каротидном бассейне при фибрилляции предсердий / И. А. Гончар, М. И. Бельская, А. В. Фролов, И. С. Прудывус, Л. М. Гуль, Г. К. Недзьведь // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2014. – Вып. 17. – С. 67-81.

Публикации в других изданиях

Материалы конференций

84. Гончар, И. А. Регистрация и анализ данных больных с ишемическим инсультом при артериальной гипертензии с помощью формализованной истории

болезни / И. А. Гончар // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы III Междунар. конф., Минск, 1-2 апр. 2005 г. / Белорус. гос. ун-т ; ред. В. А. Прокашева. – Минск, 2005. – Ч. 2. – С. 36-39.

85. Динамика артериального давления в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта / И. А. Гончар, Г. К. Недзведь, Т. В. Хомиченко, А. А. Гончар // Проблемы профилактики и лечения артериальной гипертензии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи : материалы III Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 19-20 мая 2005 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; Белорус. о-во по артериальной гипертензии. – Витебск, 2005. – С. 139-142.

86. Нелинейный анализ сердечного ритма / А. В. Фролов, В. Я. Радчук, Л. М. Гуль, И. А. Гончар, Л. З. Сараева // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы : сб. науч. ст. 9-ой науч.-практ. конф. / Гл. клинич. госпиталь МВД. – М., 2007. – С. 218-222.

87. Оценка степени нарушения мозгового кровотока у больных с инфарктом мозга в зависимости от выраженности атеротромботического поражения церебральных артерий / Г. К. Недзведь, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, М. А. Сологуб // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии : материалы 4-ой Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24-25 мая 2007 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред. Ю. В. Алексеенко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 142-145.

88. Электрофизиологическое обследование больных с прогрессирующим течением ишемического инсульта при артериальной гипертензии методом электрокардиографии с анализом вариабельности сердечного ритма / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии : материалы 4-ой Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24-25 мая 2007 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред. Ю. В. Алексеенко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 145-149.

89. Диагностические клинические критерии инфаркта мозга при артериальной гипертензии и стенозе более 70% / И. А. Гончар, Г. К. Недзведь, С. А. Лихачев, С. Я. Свиридович, О. А. Трезкова // Актуальные проблемы психиатрии и неврологии : материалы Всерос. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова ; под ред.: М. М. Одинака, В. К. Шамрея. – СПб., 2007. – С. 129-130.

90. Вариабельность сердечного ритма у больных с прогрессирующим течением атеротромботического ишемического инсульта при артериальной гипертензии / И. А. Гончар, А. В. Фролов, С. А. Лихачев, Л. М. Гуль, Г. К. Недзведь // Актуальные проблемы психиатрии и неврологии : материалы Всерос. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова ; под ред.: М. М. Одинака, В. К. Шамрея. – СПб., 2007. – С. 130.

91. Степанова, Ю. И. Особенности липидного спектра крови у больных с инфарктом мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Актуальные проблемы психиатрии и неврологии : материалы Всерос. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова ; под ред.: М. М. Одинака, В. К. Шамрея. — СПб., 2007. — С. 131.

92. Алехнович, Л. И. Характеристика липидного спектра крови у больных ишемическим инсультом / Л. И. Алехнович, Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Клиническая лабораторная диагностика в веке : сб. материалов VII съезда специалистов клинич. лаб. диагностики Респ. Беларусь, Минск, 25-26 окт. 2007 г. / БелМАПО ; ред. В. И. Жарко [и др.]. — Минск, 2007. — С. 34-36.

93. Вариабельность сердечного ритма у больных с прогрессирующим течением атеротромботического ишемического инсульта / И. А. Гончар, А. В. Фролов, С. А. Лихачев, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы : сб. материалов 10-ой науч.-практ. конф., Москва, 25-26 марта 2008 г. / Гл. клинич. госпиталь МВД России. — М., 2008. — С. 395-400.

94. Повышение эффективности медикаментозной гипотензивной терапии у больных с атеротромботическим ишемическим инсультом при артериальной гипертензии в подостром периоде заболевания / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы : сб. материалов 10-ой науч.-практ. конф., Москва, 25-26 марта 2008 г. / Гл. клинич. госпиталь МВД России. — М., 2008. — С. 409-416.

95. Гончар, И. А. Динамика неврологических нарушений, вызванных острым ишемическим инсультом, у пожилых больных / И. А. Гончар // О совершенствовании геронтологической помощи в республике : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 1 окт. 2008 г. / БелМАПО ; ред.: Г. Я. Хулуп [и др.]. — Минск, 2008. — С. 47-49.

96. Результаты кардиоинтервалометрии у пожилых больных с острым атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, Г. К. Недзьведь // О совершенствовании геронтологической помощи в республике : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 1 окт. 2008 г. / БелМАПО ; ред.: Г. Я. Хулуп [и др.]. — Минск, 2008. — С. 50-51.

97. Гончар, И. А. Допплерографические паттерны поражения мозговых артерий у больных с инфарктом мозга, обусловленным стенотическим поражением магистральных артерий и артериальной гипертензией / И. А. Гончар // О совершенствовании геронтологической помощи в республике : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 1 окт. 2008 г. / БелМАПО ; ред.: Г. Я. Хулуп [и др.]. — Минск, 2008. — С. 52-53.

98. Нелинейные аспекты анализа сердечного ритма / А. В. Фролов, В. Я. Радчук, Л. М. Гуль, И. А. Гончар // Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения : материалы II Междунар. конф., Минск, 1-3 окт. 2008 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; Объед. ин-т пробл. информатики ; ред.: В. Ковалев [и др.]. – Минск, 2008. – С. 322-326.

99. Гончар, И. А. Структура доплерографических паттернов у больных с прогрессирующим клиническим течением ишемического инсульта / И. А. Гончар // Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 19-20 нояб. 2008 г. / БелМАПО ; под ред. Ю. Ф. Полойко. – Минск, 2008. – С. 62-65.

100. Изучение флуктуаций сердечного ритма с целью диагностики и прогноза / А. В. Фролов, В. Я. Радчук, Д. Г. Лазюк, Л. М. Гуль, И. А. Гончар // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 дек. 2008 г. / БГУИР [и др.] ; ред. кол.: В. С. Улащик [и др.]. – Минск, 2008. – С. 29-32.

101. Состояние автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим течением инфаркта мозга / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, Г. К. Недзьведь // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 дек. 2008 г. / БГУИР [и др.] ; ред. кол.: В. С. Улащик [и др.]. – Минск, 2008. – С. 233-237.

102. Гончар, И. А. Клинические паттерны прогрессирования острого инфаркта мозга при мерцательной аритмии / И. А. Гончар // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы : материалы VIII респ. конф. по неврологии для молодых специалистов, Гродно, 14-15 мая 2009 г. / ГрГМУ ; отв. ред. С. Д. Кулеш. – Гродно, 2009. – С. 93-95.

103. Гончар, И. А. Состояние липидного состава крови у больных с инфарктом мозга и дисциркуляторной энцефалопатией / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы : материалы VIII респ. конф. по неврологии для молодых специалистов, Гродно, 14-15 мая 2009 г. / ГрГМУ ; отв. ред. С. Д. Кулеш. – Гродно, 2009. – С. 95-96.

104. Анализ линейных параметров variability сердечного ритма при малых глубинных инфарктах мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы : материалы VIII респ. конф. по неврологии для молодых специалистов, Гродно, 14-15 мая 2009 г. / ГрГМУ ; отв. ред. С. Д. Кулеш. – Гродно, 2009. – С. 96-98.

105. Параметры вегетативной регуляции сердечного ритма при различной локализации лакунарных инфарктов мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, С. А. Лихачев, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Пожилой пациент в практике врача : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. Дню пожилых людей / БелМАПО. – Минск, 2009. – С. 49-50.

106. Кардиоинтервалометрические характеристики прогрессирующего атеротромботического инфаркта мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии : материалы Респ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. неврологии УО «ГрГМУ», 16 июня 2011 г. / ГрГМУ ; ред.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 25-29.

107. Оптическая агрегатометрия тромбоцитов в острейшем периоде ишемического инсульта / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Л. И. Алехнович // Сосудистые заболевания нервной системы : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. ежегодные Давиденковские чтения. – СПб., 2011. – С. 44-45.

108. Особенности импедансной агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Л. М. Шишло, С. А. Лихачев, В. С. Камышников // Актуальные вопросы медицинской науки и практики : к 80-летию Белорус. мед. акад. последиплом. образования: сб. материалов конгр. «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов» // ARS Medica. Искусство медицины. – 2011. – № 14. – С. 122-123.

109. Характеристика оптической агрегатометрии тромбоцитов при ишемическом инсульте / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Т. А. Тимошенко, Л. И. Алехнович // Актуальные вопросы медицинской науки и практики : к 80-летию Белорус. мед. акад. последиплом. образования: сб. материалов конгр. «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов» // ARS Medica. Искусство медицины. – 2011. – № 14. – С. 384-386.

110. Клинические и кардиоинтервалометрические характеристики пациентов с прогрессирующим инфарктом мозга при постоянной фибрилляции предсердий / И. А. Гончар, А. В. Фролов, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль, А. А. Гончар, Т. Ю. Бончковская // Клиническая электрокардиология : материалы 13-го конгр. РОХМиНЭ, 5-го Всерос. конгр., Калининград, 25-26 апр. 2012 г. – М., 2012. – С. 55.

111. Гончар, И. А. Предикторы прогрессирующего клинического течения острого ишемического инсульта / И. А. Гончар // Клиническая электрокардиология : материалы 13-го конгр. РОХМиНЭ, 5-го Всерос. конгр., Калининград, 25-26 апр. 2012 г. – М., 2012. – С. 58.

112. Гончар, И. А. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в остром периоде инфаркта мозга при начальном атеросклеротическом поражении церебральных артерий / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Т. Ю. Бончковская // Дисфункция

эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24-25 мая 2012 г. / ВГУ им. П.М. Машерова ; редкол.: А. П. Солодков (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 128-131.

113. Гончар, И. А. Фактор некроза опухоли и 90-суточная летальность пациентов с инфарктом мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова // Гериатрия в системе практического здравоохранения : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей / БелМАПО. – Минск, 2012. – С. 34-37.

114. Гончар, И. А. Динамика показателей оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев // Ежегодные Давиденковские чтения : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2012. – С. 8-9.

115. Уровень эндотелина-1 — биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская, Л. И. Матусевич, Н. Ю. Щербина // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф. в 2-х ч., Гродно, 22 янв. 2013 г. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 159-161.

116. Экспрессия фактора Виллебранда как предиктор функционального исхода ишемического инсульта / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Н. Ю. Щербина, Л. И. Матусевич, Т. Ю. Бончковская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф. в 2-х ч., Гродно, 22 янв. 2013 г. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 162-164.

117. Степанова, Ю. И. Функциональная активность тромбоцитов при различной выраженности атеросклеротического стенозирования церебральных артерий у пациентов с инфарктом мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Т. А. Тимошенко, Л. И. Алехнович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф. в 2-х ч., Гродно, 22 янв. 2013 г. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 212-214.

118. Степанова, Ю. И. Характеристика агрегационной активности тромбоцитов здоровых людей в зависимости от возраста / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Фундаментальные науки — медицине : сб. материалов междунар. науч. конф., посвящ. 60-летию ин-та физиологии НАН Беларуси : в 2-х ч., Минск, 17 мая 2013 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; ред.: И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2013. – Ч. 2. – С. 273-277.

119. Степанова, Ю. И. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов различных возрастных групп с острым ишемическим инсультом / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Фундаментальные науки — медицине : сб. материалов междунар. науч. конф., посвящ. 60-летию ин-та физиологии НАН Беларуси : в 2-х ч.,

Минск, 17 мая 2013 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; ред.: И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2013. – Ч. 2. — С. 270-273.

120. Импедансная агрегатометрия тромбоцитов и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, А. Л. Танин, С. А. Лихачев // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. / под ред.: А. Г. Мрочека, В. П. Подпалова. – Витебск, 2013. – С. 292-296.

121. Результаты АДФ-индуцированной агрегатометрии тромбоцитов в зависимости от клинических характеристик пациентов с инфарктом мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, А. Л. Танин, Л. М. Шишло, С. А. Лихачев // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. / под ред.: А. Г. Мрочека, В. П. Подпалова. – Витебск, 2013. – С. 160-164.

122. Роль вариабельности сердечного ритма для прогноза клинического течения острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, Н. И. Нечипуренко, И. С. Прудывус, Л. М. Гуль, М. И. Бельская // Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов старших возрастных групп : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 27 сент. 2013 г. / БелМАПО. – Минск, 2013. – С. 48-51.

123. Степанова, Ю. И. Возрастные особенности коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов при инфаркте мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. С. Камышников // Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов старших возрастных групп : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 27 сент. 2013 г. / БелМАПО. – Минск, 2013. – С. 191-194.

124. Гончар, И. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста как предиктор выживаемости при инфаркте мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус // Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов старших возрастных групп : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 27 сент. 2013 г. / БелМАПО. – Минск, 2013. – С. 54-57.

125. Уровень NT-proBNP и показатели эхокардиографии в остром периоде некардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, М. И. Бельская, Л. М. Шишло, М. А. Сологуб // XIII Поленовские чтения : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 15-18 апр. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Рос. нейрохирургич. журн. им. Поленова. – 2014. – Т. 6, спец. вып. – С. 101.

126. Степанова, Ю. И. Состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов с острым инфарктом головного мозга при стенозировании церебральных артерий / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, А. В. Байда, Л. И. Алехнович // XIII Поленовские чтения : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 15-18 апр.

2014 г. – [Опубл. в журн.] Рос. нейрохирургич. журн. им. Поленова. – 2014. – Т. 6, спец. вып. – С. 124.

127. Гончар, И. А. Выраженность атеростенозирования церебральных артерий и выживаемость пациентов с инфарктом мозга / И. А. Гончар // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Витеб. гос. ун-т им. П. М. Машерова; редкол.: И. М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 142-145.

128. Гончар, И. А. Состояние плазменного гемостаза как маркер летальности при остром инфаркте мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, А. А. Гончар // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Витеб. гос. ун-т им. П. М. Машерова; редкол.: И. М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 145-147.

129. Уровень предсердного амино-концевого мозгового натрийуретического пропептида в плазме крови и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга / Н. И. Нечипуренко, И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Л. М. Шишло, А. А. Гончар, С. Я. Свиридович, С. А. Марейко, А. В. Красильникова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Витеб. гос. ун-т им. П. М. Машерова; редкол.: И. М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 148-151.

130. Степанова, Ю. И. Ассоциации показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с клиническими характеристиками пациентов в острейшем периоде инфаркта мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Витеб. гос. ун-т им. П. М. Машерова; редкол.: И. М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 151-153.

131. Уровень норметанефрина и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, Ю. И. Степанова, Л. М. Шишло, А. А. Гончар // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии : сб. материалов XIII респ. науч.-практ. конф. для молодых специалистов, Гродно, 22-23 мая 2014 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2014. – Прил. – С. 40-43.

132. Гончар, И. А. Ассоциации уровня метанефрина в плазме крови с тяжестью клинических проявлений кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар // Вопросы гериатрии в практическом здравоохранении : материалы Респ.

науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей / БелМАПО. – Минск, 2014. – С. 48-51.

133. Частота сердечных сокращений как предиктор выживаемости пациентов после некардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, М. И. Бельская, И. С. Прудывус, Л. М. Гуль, Т. Ю. Бончковская, М. А. Сологуб // I Конгресс неврологов Урала : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Екатеринбург, 3-5 дек. 2014 г. / под ред.: Л. И. Волковой, В. А. Широкова. – Екатеринбург, 2014. – С. 29-32.

134. Уровень аминоконцевого мозгового натрийуретического пропептида в прогнозе степени функционального восстановления пациентов с кардиоэмболическим инфарктом мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, Ю. И. Степанова, А. А. Гончар, Т. Ю. Бончковская // I Конгресс неврологов Урала : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Екатеринбург, 3-5 дек. 2014 г. / под ред.: Л. И. Волковой, В. А. Широкова. – Екатеринбург, 2014. – С. 26-29.

135. Энтропия сердечного ритма прогнозирует исход инфаркта мозга у пациентов с фибрилляцией предсердий / И. А. Гончар, А. В. Фролов, Н. И. Нечипуренко, М. И. Бельская, И. С. Прудывус, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль // Медленные колебательные процессы в организме человека : материалы науч.-практ. конф., Новокузнецк, 25-29 мая 2015 г. – Новокузнецк, 2015. – С. 131-139.

136. Взаимосвязь показателей коагулограммы с краткосрочной выживаемостью пациентов после инфаркта мозга / И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Л. М. Шишло, Т. Ю. Бончковская // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 14-16.

137. Показатели коагулограммы — предикторы функционального исхода острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, И. С. Прудывус, Т. Ю. Бончковская // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 73-76.

138. Гончар, И. А. Сравнительная эффективность монотерапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой при инфаркте мозга / И. А. Гончар // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 254-256.

Тезисы докладов

139. Гончар, И. А. Динамика функциональных нарушений у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами инфаркта мозга при артериальной гипертензии / И. А. Гончар // Актуальные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации : тез. докл. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 26-28 мая 2005 г. / НИИ мед.-соц. экспертизы и реабилитации ; под общ. ред. В. Б. Смычка. – Минск, 2005. – С. 33-34.

140. Гончар, И. А. Особенности мозговой гемодинамики в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта / И. А. Гончар // Актуальные вопросы лучевой визуализации : сб. науч. работ, посвящ. 70-летию акад. НАНБ А. Н. Михайлова и 55-летию каф. лучевой диагностики БелМАПО / БелМАПО ; ред. кол.: А. И. Алешкевич [и др.]. – Минск, 2006. – С. 66-73.

141. Диагностика ишемического инсульта обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией и комплексная терапия с использованием гипотензивных препаратов / И. А. Гончар, Г. К. Недзведь, С. А. Лихачев, М. А. Сологуб, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, Т. В. Свинковская // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка ; ред. : И. Н. Семененя [и др.]. – Минск, 2008. — Вып. XIII. – С. 93-94.

142. Локализация стенотического поражения артерий у больных с инфарктом мозга при артериальной гипертензии по данным ультразвуковой доплерографии / И. А. Гончар, Г. К. Недзведь, М. А. Сологуб, А. А. Гончар // Поленовские чтения : тез. докл. VII Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 27-30 апр. 2008 г. / Науч.-исслед. ин-т нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко ; под ред. В. П. Берснева. – СПб., 2008. – С. 186.

143. Гончар, И. А. Неврологические нарушения и их динамика у больных с острым инфарктом мозга при стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий и артериальной гипертензии / И. А. Гончар // Поленовские чтения : тез. докл. VII Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 27-30 апр. 2008 г. / Науч.-исслед. ин-т нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко ; под ред. В. П. Берснева. – СПб., 2008. – С. 186-187.

144. Temporary parameters of neurovegetative status in patients with progreduated atherothrombotic ischemic stroke / I. A. Gontschar, G. K. Nedzvedz, A. V. Frolov, L. M. Gul // Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Madrid, Spain, 23-26.08.2008. – [Publ.] Eur. J. of Neurology. – 2008. – Vol. 15, suppl. 3. - P. 241.

145. Clinical diagnostic tests of ischemic stroke caused by the expressed stenosis of extracranial arteries / I. A. Gontschar, I. S. Prudevus., G. K. Nedzvedz., J. I. Stepanova // Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies,

Madrid, Spain, 23-26.08.2008. – [Publ.] Eur. J. of Neurology. – 2008. – Vol. 15, suppl. 3. – P. 254.

146. Features of blood oxygen transport in ischemic stroke / J. I. Stepanova., N. I. Nechipurenko, I. A. Gontschar, L. I. Alekhnovich // Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Madrid, Spain, 23-26.08.2008. – [Publ.] Eur. J. of Neurology. – 2008. – Vol. 15, suppl. 3. - P. 266-267.

147. Степанова, Ю. И. Изменение липидного профиля крови у больных ишемическим инсультом / Ю. И. Степанова, Л. И. Алехнович, И. А. Гончар // Кардионеврология : тр. I Нац. конгр., Москва, 1-2 дек. 2008 г. / Науч. совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Науч. центр неврологии РАМН, Рос. кардиол. науч.-производ. комплекс ; редкол.: М. А. Пирадов, А. В. Фонякин. – М., 2008. – С. 292.

148. Изменения автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, Г. К. Недзьведь // Кардионеврология : тр. I Нац. конгр., Москва, 1-2 дек. 2008 г. / Науч. совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Науч. центр неврологии РАМН, Рос. кардиол. науч.-производ. комплекс ; редкол.: М. А. Пирадов, А. В. Фонякин. – М., 2008. – С. 312.

149. Лихачев, С. А. Клинико-доплерографические особенности острого инфаркта мозга на фоне сосудистой энцефалопатии / С. А. Лихачев, И. А. Гончар, Ю. И. Степанова // Поленовские чтения : тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22-24 апр. 2009 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирургич. ин-т им. А. Л. Поленова Росмедтехнологий ; под ред. В. П. Берснева. – СПб., 2009. – С. 220.

150. Степанова, Ю. И. Особенности липидного спектра крови у больных с инфарктом мозга на фоне хронической церебральной ишемии / Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев, И. А. Гончар // Поленовские чтения : тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22-24 апр. 2009 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирургич. ин-т им. А. Л. Поленова Росмедтехнологий ; под ред. В. П. Берснева. – СПб., 2009. – С. 238-239.

151. Гончар, И. А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением инфаркта мозга / И. А. Гончар // Поленовские чтения : тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22-24 апр. 2009 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирургич. ин-т им. А. Л. Поленова Росмедтехнологий ; под ред. В. П. Берснева. – СПб., 2009. – С. 201-202.

152. Гончар, И. А. Параметры вариабельности сердечного ритма у больных с лакунарным инфарктом мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, С. А. Лихачев, Л. М. Гуль, Г. К. Недзьведь, И. С. Прудывус // Неотложные состояния в неврологии : тр. нац. конгр., Москва, 2-3 дек. 2009 г. / Науч. совет по неврологии, Центр

неврологии Рос. акад. мед. наук ; под ред.: З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М., 2009. – С. 303.

153. Метод лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта / Г. К. Недзьведь, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, А. В. Фролов, Л. М. Гуль // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 65-66.

154. Оценка хаотичности кардиоритма с помощью нелинейного параметра приближительной энтропии в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, А. В. Фролов, Г. К. Недзьведь, Л. М. Гуль // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., Минск, 19-20 апр. 2012 г. / редкол.: В. В. Лысак [и др.]. – Минск, 2012. – С. 34.

155. Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста в острейшем периоде некардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Т. Ю. Бончковская, Д. М. Гогелидзе // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., Минск, 19-20 апр. 2012 г. / редкол.: В. В. Лысак [и др.]. – Минск, 2012. – С. 33.

156. Прогнозирование течения и исходов острого инфаркта мозга на основании изучения механизмов нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с применением кардиоинтервалометрии / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, И. С. Прудывус, Л. М. Гуль, И. Д. Козлов, Т. Ю. Бончковская // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка» ; ред.: В. И. Жарко (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. XVI. – С. 81-82.

157. Динамика уровня предсердного натрийуретического пептида в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев, Т. Ю. Бончковская // Кардионеврология : сб. ст. и тез. II Нац. конгр. / Рос. акад. мед. наук ; ред.: З. А. Суслина, М. А. Пирадов, А. В. Фоякин. – М., 2012. – С. 391.

158. Степанова, Ю. И. Клиническая оценка применения Тех-полимер-Теста у пациентов с ишемическим инсультом / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Кардионеврология : сб. ст. и тез. II Нац. конгр. / Рос. акад. мед. наук ; ред.: З. А. Суслина, М. А. Пирадов, А. В. Фоякин. – М., 2012. – С. 391.

159. Gontschar, I. A. Vascular endothelial growth factor — biomarker of lethality after ischemic stroke / I. A. Gontschar, J. I. Stepanova., I. S. Prudyvus // Nordic Stroke 2013 : Final Program and Abstract Book 17th Nordic Congress of Cerebrovascular Diseases, Vilnius, Lithuania, 21-24 August, 2013. – Vilnius, 2013. – S. 41.

160. Stepanova, J. I. Platelet aggregation ability in patients with cerebral infarction depending on age / J. I. Stepanova, I. A. Gontschar, V. S. Kamyshnikov // Nordic Stroke 2013 : Final Program and Abstract Book 17th Nordic Congress of Cerebrovascular Diseases, Vilnius, Lithuania, 21-24 August, 2013. – Vilnius, 2013. – S. 41.

161. Atrial natriuretic peptide — predictor of survival after cerebral infarction / I. A. Gontschar, J. I. Stepanova, I. S. Prudyvus, A. A. Gontschar // Nordic Stroke 2013 : Final Program and Abstract Book 17th Nordic Congress of Cerebrovascular Diseases, Vilnius, Lithuania, 21-24 August, 2013. – Vilnius, 2013. – S. 41.

162. Взаимосвязь экспрессии катехоламинов и состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с функциональным исходом острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Е. И. Дашкевич, Л. М. Шишло, Т. Ю. Бончковская // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы : материалы XV юбил. Рос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 1-2 окт. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 21-22.

163. С-реактивный белок и клинические характеристики пациентов с ишемическим инсультом / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, А. Л. Танин, И. С. Прудывус // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы : материалы XV юбил. Рос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 1-2 окт. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 22-23.

164. Д-димеры как маркер выживаемости пациентов, перенесших инфаркт головного мозга / И. А. Гончар, А. Л. Танин, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы : материалы XV юбил. Рос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 1-2 окт. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 23-24.

165. Степанова, Ю. И. Агрегационная активность тромбоцитов при инфаркте мозга в зависимости от проводимой терапии мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы : материалы XV юбил. Рос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 1-2 окт. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 64-65.

166. Нелинейные показатели вариабельности кардиоритма как предикторы клинического течения и исхода острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, И. С. Прудывус, М. И. Бельская, Л. М. Гуль, А. В. Фролов // Нейронаука для медицины и психологии : тр. 10-й междунар. междисциплин. конгр., Судак, Крым, 2-12 июня 2014 г. / под ред.: Е. В. Лосевой, А. В. Крючковой, Н. А. Логиновой. – М., 2014. – С. 122-123.

167. Содержание катехоламинов в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, Н. И. Нечипуренко, Е. И. Дашкевич // Нейронаука для медицины и психологии : тр. 10-й междунар. междисциплин. конгр., Судак, Крым, 2-12 июня 2014 г. / под ред.: Е. В. Лосевой, А. В. Крючковой, Н. А. Логиновой. – М., 2014. – С. 121.

168. Степанова, Ю. И. Аспирин и клопидогрель: динамика агрегационных свойств тромбоцитов при инфаркте мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, А. Л. Танин // *Нейронаука для медицины и психологии* : тр. 10-й междунар. междисциплин. конгр., Судак, Крым, 2-12 июня 2014 г. / под ред.: Е. В. Лосевой, А. В. Крючковой, Н. А. Логиновой. – М., 2014. – С. 318.

169. Гончар, И. А. Прогрессирующий инфаркт мозга / И. А. Гончар // *Нейронаука для медицины и психологии* : тр. 10-й междунар. междисциплин. конгр., Судак, Крым, 2-12 июня 2014 г. / под ред.: Е. В. Лосевой, А. В. Крючковой, Н. А. Логиновой. – М., 2014. – С. 122.

170. Биомаркеры острого ишемического инсульта / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, И. С. Прудывус, В. С. Камышников // *Нейронаука для медицины и психологии* : тр. 10-й междунар. междисциплин. конгр., Судак, Крым, 2-12 июня 2014 г. / под ред.: Е. В. Лосевой, А. В. Крючковой, Н. А. Логиновой. – М., 2014. – С. 317-318.

171. Approximate entropy of heart rate variability as a predictor of survival after ischemic stroke / I. Gontschar, N. Nechipurenko, A. Frolov, L. Gul // *Abstracts of the Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turkey, May 31 - June 3, 2014.* – [Publ.] *Eur. J. of Neurology.* – 2014. – Vol. 21, suppl. 1. - P. 395.

172. Capabilities of ADP and collagen-induced light-transmission aggregometry for the estimation of platelet function against the background of antiplatelet therapy at ischemic stroke / J. Stepanova, I. Gontschar // *Abstracts of the Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turkey, May 31 - June 3, 2014.* – [Publ.] *Eur. J. of Neurology.* – 2014. – Vol. 21, suppl. 1. — P. 650.

173. NT-proBNP level as a predictor of progressive clinical course of non-cardioembolic ischemic stroke / I. Gontschar, N. Nechipurenko, A. Tanin, J. Stepanova, M. Belskaja // *Abstracts of the Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turkey, May 31 - June 3, 2014.* – [Publ.] *Eur. J. of Neurology.* – 2014. – Vol. 21, suppl. 1. – P. 178.

174. Степень стенотического поражения магистральных артерий мозга как предиктор выживаемости пациентов с ишемическим инсультом / И. А. Гончар, А. Л. Танин, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус, Ю. Г. Шанько, Л. Н. Пархач // *Цереброваскулярная патология и инсульт* : материалы III Рос. междунар. конгр., Казань, 6-10 окт. 2014 г. – [Опубл. в журн.] *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.* – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 176-177.

175. Динамика параметров оптической агрегатометрии тромбоцитов при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, Л. В. Алехнович, Л. В. Батуревич // *Цереброваскулярная патология и инсульт* : материалы III Рос. междунар. конгр., Казань, 6-10

окт. 2014 г. – [Опубл в журн.] Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 60-62.

176. Степанова, Ю. И. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте головного мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. С. Камышников // Давиденковские чтения (общая неврология) : сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф. / Всерос. о-во неврологов [и др.] ; под ред. С. В. Лобзина. – СПб., 2014. – С. 264-265.

177. Степанова, Ю. И. Характеристика агрегационной активности клеток крови при остром инфаркте головного мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы VII Всерос. конф. с междунар. участием, Москва, 29-31 янв. 2015г. / Науч. центр сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева. – М., 2015. – С. 392-393.

Инструкции по применению

178. Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте : инструкция на метод № 108-0905 : утв. Мин-вом здравоохран. Респ. Беларусь 27.12.2005 г. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии : сост.: Г. К. Недзьведь, С. А. Лихачев, И. А. Гончар. – Минск : Доктор Дизайн, 2006. – 24 с.

179. Диагностика и лечение ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией : инструкция по применению № 124-1207 : утв. Мин-вом здравоохран. Респ. Беларусь 06.06.2008 г. / И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, С. Я. Свиридович, Э. В. Крупень // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.) / ГУ РНМБ. – Минск, 2008. – Вып. 9. – Т. 2.: Гематология и трансфузиология. Лабораторное дело. Неврология. Нейрохирургия. – С. 142-153.

180. Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга : инструкция по применению № 150-110 : утв. Мин-вом здравоохран. Респ. Беларусь 11.02.2011 г. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» ; сост.: И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, А. В. Фролов, И. Д. Козлов, Л. М. Гуль, Т. В. Свинковская, С. Я. Свиридович. – Минск, 2011. — 16 с.

181. Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга: инструкция по применению № 228-1213 : утв. Мин-вом здравоохран. Респ. Беларусь 27.12.2013 [Электронный ресурс] / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии [и др.] ; сост.: И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев, Л. М. Шишло, И. С. Прудывус, С. Я. Свиридович. – Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/228-1213.pdf>. - Дата доступа: 12.08.2016.

182. Метод лечения прогрессирующего инфаркта мозга : инструкция по применению № 225-1215 : утв. Мин-вом здравоохран. Респ. Беларусь 23.12.2015 [Электронный ресурс] / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии [и др.] ; сост.: И. А. Гончар, Н. И. Нечипуренко, И. С. Прудывус, М. И. Бельская, А. В. Фролов, Л. М. Гуль, Л. М. Шишло, М. А. Сологуб, С. Я. Свиридович, С. А. Марейко, А. В. Красильникова. – Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/228-1213.pdf>. - Дата доступа: 12.08.2016.

Монография

183. Лихачев, С. А. Антитромботическая терапия инфаркта мозга: Современные методы лабораторного мониторинга / С. А. Лихачев, Ю. И. Степанова, И. А. Гончар. – Саарбрюкен [Германия] : LAP. Lambert Academic Publishing, 2012. – С. 95.

Учебно-методические пособия

184. Лихачев, С. А. Ишемический инсульт: современные методы лабораторного мониторинга антитромботической терапии : учеб.-метод. пособие / С. А. Лихачев, Ю. И. Степанова, И. А. Гончар. – Минск : ООО «В.И.З.А. Групп», 2008. – 97 с.

185. Принципы лабораторного контроля антитромботической терапии при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения : учеб.-метод. пособие / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. С. Камышников, Л. И. Алехнович. – Минск : БелМАПО, 2015. – 33 с.

Методическое пособие

186. Современная терапия артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом : метод. пособие / Науч. исслед. ин-т неврологии, нейрохирургии и физиотерапии ; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» ; сост.: С. А. Лихачев, И. А. Гончар, Г. К. Недзьведь, Т. А. Нечесова. – Минск : ГУ ННХФТ МЗ РБ, 2005. – 9 с.

Рекомендации для врачей

187. Диагностика и лечение инсульта : рекомендации / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Э. К. Сидорович, И. А. Гончар, Л. Н. Анацкая, Н. Н. Белявский, С. Д. Кулеш, Н. М. Чечик ; Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии. – Минск, 2008. – 70 с.

Патенты на изобретение

188. Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий : пат. ВУ 12998 / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, И. С. Прудывус, Г. К. Недзведь. – Оpubл. 30.04.2010.

189. Способ лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта : пат. ВУ 12846 / И. А. Гончар, С. А. Лихачев, Г. К. Недзведь, А. В. Фролов, Л. М. Гуль. – Оpubл. 30.04.2010.

190. Способ прогнозирования клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта на его ранней стадии : пат. ВУ 17226 / И. А. Гончар. – Оpubл. 30.06.2013.

191. Способ прогнозирования клинического исхода некардиоэмболического инфаркта головного мозга в остром периоде : пат. ВУ 17469 / И.А. Гончар. – Оpubл. 30.09.2013.

192. Способ прогнозирования клинического течения острого инфаркта головного мозга у больного с мерцательной аритмией : пат. ВУ 17454 / И. А. Гончар. – Оpubл. 30.09.2013.

193. Способ прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с инфарктом головного мозга : пат. ВУ 20388 / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус. – Оpubл. 30.06.2016.

194. Способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга : пат. ВУ 20391 / И. А. Гончар, А. Л. Танин, Ю. И. Степанова, И. С. Прудывус, Г. К. Недзведь, С. Я. Свиридович, А. В. Красильникова, С. А. Марейко. – Оpubл. 30.06.2016.

РЭЗІЮМЭ**Ганчар Ірына Анатольеўна****Кардыяваскулярныя прагнастычныя крытэрыі клінічнага працягу,
функцыянальнага зыходу і выжывальнасці пацыентаў
з інфарктам мозгу**

Ключавыя словы: біямаркер, варыябельнасць сардэчнага рытму, выжывальнасць, гемастаз, інфаркт галаўнога мозгу, працяг, прагноз, прагрэсіруючы інсульт, электракардыяграфія.

Мэта працы: распрацаваць сістэмны падыход да ацэнкі прагрэсавання інфаркту галаўнога мозгу (ІГМ) для аптымізацыі дыягностыкі і лячэння.

Метады даследавання: клінічныя, нейравізуалізацыйныя, ультрагукавыя, электракардыяграфічныя метады, аналіз варыябельнасці сардэчнага рытму (ВСР), лабараторныя, статыстычныя метады.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана частата развіцця прагрэсіруючага клінічнага працягу вострага ІГМ (30%; n = 1421). У выніку даследавання шэрагу біямаркераў (сасудзісты эндатэліны фактар росту, фактар некрозу пухліны - альфа, Д-дымеры, фактар Віллібранда, высокаадчувальны С-рэактыўны бялок, натрыйурэтычныя пептыды, метаняфрын, норметаняфрын) вырашана праблема прагназавання функцыянальнага зыходу і выжывальнасці пры ІГМ. Устаноўлена ўзаемасувязь традыцыйных і новых нелінейных параметраў ВСР з клінічным працягам і зыходам ІГМ. Распрацаваны матэматычныя мадэлі прагрэсавання інсульту, функцыянальнага зыходу і выжывальнасці на падставе клінічных, гемастазіалагічных, лабараторных, нейравізуалізацыйных, ультрагукавых, электракардыяграфічных прэдыктараў. Праведзена даследаванне эфектыўнасці антыагрэгатнай тэрапіі ацэтыльсалицылавай кіслатой і клапідагрэлам з выкарыстаннем біялагічных канчатковых кропак, агрэгатаметрыі і каагулаграфіі. Распрацаваны і ўкаранёны лячэбныя тэхналогіі, накіраваныя на паляпшэнне зыходаў ІГМ з улікам кардыяваскулярных прэдыктараў неспрыяльнага працягу захворвання.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі даследавання могуць знайсці прымяненне ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу пацыентам з інсультам.

Вобласць ужывання: неўралогія.

РЕЗЮМЕ**Гончар Ирина Анатольевна****Кардиоваскулярные прогностические критерии клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов с инфарктом мозга**

Ключевые слова: биомаркер, вариабельность сердечного ритма, выживаемость, гемостаз, инфаркт головного мозга, течение, прогноз, прогрессирующий инсульт, электрокардиография.

Цель работы: разработать системный подход к оценке прогрессирования инфаркта головного мозга (ИГМ) для оптимизации диагностики и лечения.

Методы исследования: клинические, нейровизуализационные, ультразвуковые, электрокардиографические методы, анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), лабораторные, статистические методы.

Полученные результаты и их новизна: определена частота развития прогрессирующего клинического течения острого ИГМ (30 %; n = 1421). В результате исследования ряда биомаркеров (сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор некроза опухоли - альфа, Д-димеры, фактор Виллебранда, высокочувствительный С-реактивный белок, натрийуретические пептиды, метанефрин, норметанефрин) решена проблема прогнозирования функционального исхода и выживаемости при ИГМ. Установлена взаимосвязь традиционных и новых нелинейных параметров ВСР с клиническим течением и исходом ИГМ. Разработаны математические модели прогрессирования инсульта, функционального исхода и выживаемости на основании клинических, гемостазиологических, лабораторных, нейровизуализационных, ультразвуковых, электрокардиографических предикторов. Проведено исследование эффективности антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом с использованием биологических конечных точек, агрегатометрии и коагулографии. Разработаны и внедрены лечебные технологии, направленные на улучшение исходов ИГМ с учетом кардиоваскулярных предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Рекомендации по использованию: результаты исследования могут быть применены в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инсультом.

Область применения: неврология.

SUMMARY**Gontschar Irina A.****Cardiovascular predictors of clinical course, functional outcome and survival of patients with ischemic stroke**

Keywords: biomarker, heart rate variability, survival, hemostasis, ischemic stroke, course, prognosis, progressive stroke, electrocardiography.

Objective: to develop a systematic approach to assessing the progression of ischemic stroke (IS) for the optimization of diagnosis and treatment.

Methods: clinical, neuroimaging, ultrasound, ECG methods; heart rate variability (HRV) analysis; laboratory, statistical methods.

The results obtained and their novelty: The incidence of progressive clinical course of acute IS (30%; n = 1421) has been determined. As a result of studying some biomarkers (vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor-alpha, D-dimers, von Willebrand factor, highly sensitive C-reactive protein, natriuretic peptides, metanephrine, normetanephrine) the problem of predicting a functional outcome and a survival in IS has been solved. The association of traditional and new nonlinear HRV parameters with IS clinical course and outcome has been established. The mathematical models of stroke progression, survival and functional outcome based on clinical, hemostasis, laboratory, neuroimaging, ultrasound, ECG predictors have been developed. The study of the effectiveness of antiaggregant therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel involving biological endpoints, aggregometry, and coagulation tests has been carried out. The treatment technologies aimed at improving IS outcomes taking into account cardiovascular predictors of disease unfavorable course have been developed and introduced.

Recommendations for the use: Investigation results can be used in public health agencies providing medical care for patients with stroke.

Applications: neurology.

Подписано в печать 18.01.2017 Формат 60x84_{1/16} Бумага офсетная
Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 4,0 Уч.изд.л. 4,2

Тираж 60 экз. Заказ № 2304

ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2

Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66

E-mail: pravo-v@tut.by; pravo642@gmail.com Отпечатано на издательской системе

KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика»

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное

Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.

в качестве издателя печатных изданий за № 1/185