

Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров

Драпкина О. М.¹, Метельская В. А.^{1,2}, Дубинская М. В.³, Яровая Е. Б.^{1,4}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ города Москвы "ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗМ". Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. С использованием ультразвуковых характеристик сонных и бедренных артерий и ряда лабораторных показателей крови разработать алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследовано 216 пациентов (53% мужчин) в возрасте 24-87 лет (средний возраст 61,5±10,73 лет), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в период 2016-2019гг. Всем пациентам была выполнена диагностическая коронароангиография, дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий, определен широкий спектр биохимических показателей крови. В соответствии с данными коронароангиографии были сформированы 3 группы пациентов: 1) с отсутствием атеросклероза КА, 2) с субклиническим и 3) с выраженным коронарным атеросклерозом, результаты обследования которых легли в основу разработанного диагностического алгоритма.

Результаты. Разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной детекции коронарного атеросклероза, который включает биохимические показатели крови на I ступени (глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок, креатинин и адипонектин), визуальную шкалу (ВШ) на II ступени, сочетание клинико-инструментальных параметров (проба Целермайера и переднезадний размер левого предсердия) на III ступени и позволяет выявлять пациентов с разной степенью коронарного поражения (включая субклиническое). Последовательное прохождение пациентом ступеней алгоритма увеличивает шанс выявления атеросклероза КА любой степени в 12,2 раза, а выраженного в 13,8 раз.

Заключение. Для обоснования предложения по использованию комбинированной панели рутинно доступных клинико-

инструментальных исследований и анализов крови, представленной в виде ступенчатого диагностического алгоритма, целесообразно провести валидацию предложенного алгоритма на независимой когорте или при проспективном наблюдении за исходной когортой пациентов.

Ключевые слова: алгоритм диагностический, атеросклероз, коронарные, сонные и бедренные артерии, биохимические показатели, визуализирующие показатели, математические модели.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Диагностические детерминанты болезней системы кровообращения: возможность выявления с помощью протеомного анализа" 2021-2023гг (рег. № 121021100122-3).

Поступила 09/08-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 30/08-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Метельская В. А., Дубинская М. В., Яровая Е. Б. Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3698. doi:10.15829/1728-8800-2023-3698. EDN QWCCQD

Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers

Drapkina O. M.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Dubinskaya M. V.³, Yarovaya E. B.^{1,4}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ³Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. Using the ultrasound characteristics of the carotid and femoral arteries and a number of laboratory blood parameters, develop an algorithm for non-invasive diagnosis of coronary atherosclerosis.

Material and methods. The study included 216 patients (53% men) aged 24-87 years (mean age, 61,5±10,73 years) who were admitted

and examined in the hospital of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine in the period of 2016-2019. All patients underwent diagnostic coronary angiography, duplex carotid and femoral ultrasound and biochemical blood tests. In accordance with coronary angiography, 3 groups of patients were formed:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: vametelskaya@gmail.com

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430; Метельская В. А.* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-8665-9129; Дубинская М. В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения для пациентов с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9991-1063; Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315].

1) without coronary atherosclerosis, 2) with subclinical and 3) severe coronary atherosclerosis, the examination results of which formed the basis of the developed diagnostic algorithm.

Results. A stepwise algorithm for non-invasive detection of coronary atherosclerosis has been developed, which includes biochemical blood tests at stage I (glucose, high-sensitivity C-reactive protein, creatinine and adiponectin), a visual scale (VS) at stage II, a combination of clinical and paraclinical parameters (Celermajer test and left atrium antero-posterior diameter) at stage III and allows to identify patients with varying degrees of coronary involvement (including subclinical). The sequential passage of algorithm steps by the patient increases the detection rate of coronary atherosclerosis of any degree by 12,2 times, and by 13,8 times in case of severe involvement.

Conclusion. To rationale the use of a combined panel of available investigations, presented as a stepwise diagnostic algorithm, the proposed algorithm should be validated on an independent cohort or in prospective observation of the initial cohort of patients.

Keywords: diagnostic algorithm, atherosclerosis, coronary, carotid and femoral arteries, biochemical parameters, imaging parameters, mathematical models.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of Russia "Diagnostic determinants of cardiovascular diseases: the potential of detection using proteomic analysis" 2021-2023 (№ 121021100122-3).

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Metelskaya V.A.* ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dubinskaya M.V. ORCID: 0000-0001-9991-1063, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315.

*Corresponding author: vametelskaya@gmail.com

Received: 09/08-2023

Revision Received: 29/08-2023

Accepted: 30/08-2023

For citation: Drapkina O.M., Metelskaya V.A., Dubinskaya M.V., Yarovaya E. B. Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3698. doi:10.15829/1728-8800-2023-3698. EDN QWCCQD

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ВШ — визуальная шкала, ВШ_{общая} — ВШ для СА + ВШ для БА, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЗР ЛП переднезадний размер левого предсердия, ПЦ — проба Целермайера, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Предложено множество шкал, схем и алгоритмов, позволяющих с разной степенью вероятности прогнозировать риск возникновения и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в различных группах населения.
- Результаты применения клинико-инструментальных или лабораторных показателей в качестве самостоятельных маркеров оценки риска атеросклероза коронарных артерий (КА) показали их умеренную эффективность в верификации наличия коронарного атеросклероза и весьма невысокую способность в детекции субклинического поражения.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана возможность использования сочетания биохимических и клинико-инструментальных маркеров атеросклероза КА для детекции его наличия и выраженности.
- Разработан 5-ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки вероятности коронарного атеросклероза, применение которого позволяет дифференцировать пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА и стратифицировать их в зависимости от выраженности поражения.

Key messages

What is already known about the subject?

- A variety of scales, schemes and algorithms have been proposed that allow predicting the risk of occurrence and progression of atherosclerotic cardiovascular diseases in various population groups with varying degrees of probability.
- The results of clinical and paraclinical studies as independent markers showed their moderate effectiveness in verifying coronary atherosclerosis and a very low ability in detecting subclinical involvement.

What might this study add?

- The potential of using a combination of clinical and paraclinical markers to detect coronary artery atherosclerosis presence and severity was shown.
- A 5-step algorithm for non-invasive assessment of coronary atherosclerosis probability has been developed, the use of which makes it possible to differentiate patients with and without coronary atherosclerosis and stratify them depending on its severity.

Введение

Несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают сохранять первенство среди причин смерти населения всех стран [1-4]. Хорошо известно, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение длительного времени протекает бессимптомно и бывает достаточно выражен лишь к моменту манифестации клинических симптомов. Понимание патогенеза атеросклероза от субклинической до выраженной стадии обусловило высокую значимость биомаркеров в определении риска ССЗ [5, 6]. Повышенный интерес к изучению таких маркеров в последние десятилетия во многом обусловлен достижениями биомедицины, включая результаты фундаментальных исследований и разработку новых технологий поиска и изучения биомолекул-кандидатов [6-8]. В связи с этим исследования, направленные на поиск и внедрение в клиническую практику новых малоинвазивных способов оценки вероятности наличия атеросклероза, в т.ч. субклинического, высоко востребованы и актуальны [9-12].

За прошедшие годы было предложено множество шкал, схем и алгоритмов, позволяющих в той или иной степени прогнозировать риск возникновения и прогрессирования ССЗ в различных популяциях. Накоплены данные о возможности оптимизации оценки риска развития и выраженности коронарного атеросклероза с использованием либо дополнительных биохимических показателей крови, либо маркеров, полученных с помощью неинвазивных методов визуализации [13, 14]. Более того, доказанная связь атеросклероза коронарных артерий (КА) с атеросклерозом сонных (СА) и бедренных артерий (БА) позволяет использовать данные о состоянии поражения в одном сосудистом бассейне для прогнозирования атеросклеротического поражения в другом [15-18]. При этом акцент делается на определенных количественных и качественных характеристиках атеросклеротических бляшек (АСБ), свидетельствующих не только о наличии, но и о выраженности коронарного поражения [19-21]. В литературе также имеются сведения о роли в прогнозировании ССЗ клинико-инструментальных параметров, предназначенных для оценки состояния сердца и сосудов. К ним относятся проба Целермайера (ПЦ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), переднезадний размер левого предсердия (ПЗР ЛП) [22, 23]. Однако следует отметить, что результаты применения клинико-инструментальных или лабораторных показателей в качестве самостоятельных маркеров, свидетельствующих о вероятности атеросклероза КА, показали их умеренную эффективность в верификации наличия коронарного атеросклероза и весьма невысокую способность в детекции субклинического поражения [22,

24], что свидетельствует об актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода и разработки комплексных диагностических инструментов.

Цель настоящего исследования — с использованием ультразвуковых характеристик СА и БА и ряда лабораторных показателей крови разработать алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ (в настоящее время ФГБУ "НМИЦ ТПМ") Минздрава России (№ 09-05/19). Критерии включения: пациенты >18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, взятие и биобанкирование крови, обработку персональных данных (было подписано всеми участниками). Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; сахарный диабет I типа; острая почечная и печеночная недостаточность; пациенты с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

В исследование включено 216 пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с 2016 по 2019гг, которым была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ) по методике Judkins M (1967) с использованием радиального и/или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках "Philips Integris Allura" и "General Electric Innova 4100" [25]. Когорту составили 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет (средний возраст $61,5 \pm 10,73$ лет), которые в соответствии с данными КАГ были включены в одну из 3 групп: группа 1 (n=73) — бессимптомные пациенты с отсутствием атеросклероза КА (интактные КА); группа 2 (n=71) — бессимптомные пациенты с субклиническим атеросклерозом КА (степень стеноза КА <50%); группа 3 (n=72) — симптомные пациенты с выраженным атеросклерозом КА (наличие гемодинамически значимого поражения в одной и/или нескольких КА) [26].

Для оценки состояния периферических артерий всем пациентам было выполнено дуплексное сканирование (ДС) СА и БА с оценкой толщины интима-медия, АСБ и их количества, определения высоты максимальной АСБ, среднего и максимального стенозов артерий [27]. При ДС СА объектом исследования были общая СА (на всем протяжении), область бифуркации общей СА, наружная и внутренняя СА с обеих сторон; при исследовании БА — общая БА (на всем протяжении), область бифуркации общей БА, глубокая и поверхностная БА (до Гунтерова канала) с обеих сторон. Техника проведения ДС СА и БА подробно описана ранее [23].

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали с помощью ПЦ. За нормальную реакцию сосудистой стенки принимали расширение просвета сосуда на $\geq 10\%$. Меньшая степень расширения сосуда расценивалась как проявление эндотелиальной дисфункции [28]. ЛПИ

Таблица 1

Балльная оценка отклонений лабораторных показателей крови по биохимической шкале

Биохимический параметр	Значение	Баллы
Глюкоза	<6,1 ммоль/л	0
	≥6,1 ммоль/л	1
вчСРБ	<1 мг/л	0
	≥1 мг/л	1
Креатинин	<73 мкмоль/л	0
	≥73 мкмоль/л	1
Адипонектин	≥8 мкг/мл	0
	<8 мкг/мл	1

Примечание: вчСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом.

Таблица 2

Балльная оценка отклонений показателей функциональных проб

Функциональный параметр	Значение	Баллы
ПЗР ЛП	≤4,2 см	0
	>4,2 см	1
ПЦ	≥10%	0
	<10%	1

Примечание: ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия, ПЦ – проба Целермайера.

был определен в соответствии с протоколом [27]. ПЗР ЛП определяли по эхокардиографии (ЭхоКГ) из парастернальной позиции вдоль длинной оси сердца в М- и В-режиме в момент достижения конечного систолического максимума.

Взятие крови для определения биохимических параметров осуществляли после 12-часового голодания; сыворотку или плазму получали путем центрифугирования при 1000 g в течение 15 мин при +4° С; биообразцы замораживали и хранили в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" при -70° С до выполнения анализов.

На биохимическом автоанализаторе "Architect C8000" с использованием реагентов фирмы Abbott Diagnostics (США) определяли уровни глюкозы (глюкозооксидазным методом), вчСРБ (С-реактивный белок, определенный высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом) и креатинина (кинетическим методом). Концентрацию адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10 и SPSSv.20. Для оценки отрезных точек непрерывных параметров использовали ROC-анализ с построением кривых для определения чувствительности и специфичности теста. Пороговый уровень определяли по сочетанию значений чувствительности и специфичности в месте пересечения кривых, в сумме дающих 100%. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для вычисления точечной оценки отношения шансов в группах и 95% доверительного интервала (ДИ) применяли модель бинарной логистической

регрессии. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Ранее на представленной когорте пациентов были выполнены КАГ и ДС СА и БА с оценкой ряда визуализирующих параметров, проведены функциональные пробы, а также количественное определение широкого спектра биохимических показателей крови [23, 29, 30]. С целью неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести были сформированы и проанализированы различные математические модели, позволившие создать соответствующие диагностические шкалы с возможностью оценивать вероятность наличия и выраженности коронарного поражения в баллах.

На основании анализа биохимических показателей крови были отобраны параметры для формирования диагностической биохимической шкалы, позволяющей верифицировать пациентов с атеросклерозом КА или его отсутствием [30]. Однофакторный анализ с включением изученных биохимических показателей крови выявил, что с наличием атеросклероза КА ассоциированы повышенные уровни глюкозы ≥6,1 ммоль/л (p=0,004), вчСРБ ≥1 мг/л (p=0,005), креатинина ≥73 мкмоль/л (p=0,003), а также сниженный уровень суммарных метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л (p=0,001); с субклиническим коронарным атеросклерозом – сниженный уровень метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л (p<0,001); с наличием выраженного коронарного атеросклероза – повышенные уровни холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности >2,2 ммоль/л (p<0,001), глюкозы ≥6,1 ммоль/л (p<0,001), вчСРБ ≥1 мг/л (p=0,008), и креатинина >73 мкмоль/л (p<0,001), а также сниженные уровни адипонектина <8 мкг/мл (p=0,003) и холестерина липопротеинов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин (p=0,006) и <1,2 ммоль/л у женщин (p=0,002). В результате анализа ряда многофакторных моделей в виде различных комбинаций биохимических показателей крови, ранее показавших свою значимость в однофакторных моделях, в качестве рабочей была выбрана биохимическая Модель, включающая глюкозу, вчСРБ, креатинин и адипонектин, которая оказалась значима для выявления атеросклероза КА любой степени (p<0,001) и выраженного поражения КА (p<0,001). Отклонение от нормы одного биохимического показателя, входящего в Модель, оценивали в 1 балл; диапазон значений составляет 0-4 балла (таблица 1).

Важно отметить, что количественное определение уровней глюкозы, креатинина, вчСРБ и адипонектина, вошедших в эту Модель, вполне доступно, что позволяет широко использовать её в практическом здравоохранении. Согласно суммарному бал-

Таблица 3

Показатели, входящие в состав ВШСА и ВШБА и их значение в баллах, полученные по результатам ДС СА и БА

Диагностический комплекс (ВШ _{СА})	Балл	Диагностический комплекс (ВШ _{БА})	Балл
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз ≤45%	0	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз ≤45%	0
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз ≤45%	1	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз ≤45%	1
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз ≤45%	2	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз ≤45%	2
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз ≤45%	3	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз ≤45%	3
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз >45%	5	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз >45%	5
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз >45%	6	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз >45%	6
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз >45%	7	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз >45%	7

Примечание: ВШ_{СА} – ВШ для СА; ВШ_{БА} – ВШ для БА; макс. – максимальный, сред. – средний.

лу, полученному при измерении указанных биохимических показателей, пациентов можно реклассифицировать по вероятности наличия атеросклероза КА и по необходимости направить их на дополнительные исследования для подтверждения диагноза и определения выраженности атеросклеротического поражения.

В качестве еще одного инструмента диагностического поиска использовали результаты проведения функциональных проб. С этой целью были рассмотрены однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии и проведен анализ связи различных комбинаций клинико-инструментальных параметров с атеросклерозом КА и степенью его выраженности. Выявлены следующие взаимосвязи: сочетание значения ПЦ <10% и ЛПИ <1,0 свидетельствовали о наличии атеросклероза КА любой степени, тогда как ПЦ <10% ассоциировалась с субклиническим атеросклерозом КА. Модель 1, включающая все три показателя с указанными отрезными точками (ПЦ <10%, ЛПИ <1,0 и ПЗР ЛП <4,2 см), оказалась значима для выявления выраженного атеросклероза КА ($p < 0,001$). Однако при многофакторном анализе ЛПИ утратил свою значимость в определении выраженности атеросклероза КА, в связи с чем была рассмотрена многофакторная Модель 2, включающая только ПЦ и ПЗР ЛП (таблица 2). Эта Модель оказалась статистически значима для оценки наличия атеросклероза КА ($p < 0,001$) и прогнозирования выраженного коронарного поражения ($p < 0,001$).

Анализ ряда ультразвуковых параметров АСБ в СА и БА показал, что "высота максимальной АСБ", "средний стеноз" и "максимальный стеноз" артериального бассейна обладают более высокой прогностической значимостью по сравнению с дру-

гими ультразвуковыми (УЗИ)- параметрами. Среди рассмотренных УЗИ-характеристик АСБ в СА и БА лучшей статистической значимостью в выявлении наличия и выраженности атеросклероза КА обладали: "высота максимальной АСБ" с отрезной точкой 2 мм как для СА, так и для БА, "средний стеноз" с отрезной точкой 25% для СА и 30% для БА и "максимальный стеноз" с отрезной точкой 45% в обоих артериальных бассейнах. Отрезные точки УЗИ-параметров АСБ найдены с помощью ROC-анализа.

С использованием этих параметров были сформированы диагностические комплексы, на основе которых созданы две визуальные шкалы (ВШ) в баллах – отдельно для СА и БА. На основании высокой прогностической значимости обеих шкал они были объединены в одну, получившую название ВШ_{ОБЩАЯ} (таблица 3). С помощью ROC-анализа были найдены отрезные точки ВШ_{ОБЩАЯ} для диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности.

Согласно полученным результатам, ВШ_{ОБЩАЯ} при значении ≥2 баллов с чувствительностью 75,5% свидетельствовала о наличии атеросклероза КА и позволяла исключить его со специфичностью 65,8%. Анализ модели бинарной логистической регрессии показал, что при значении ВШ_{ОБЩАЯ} ≥2 баллов шанс выявления атеросклероза любой степени возрастает в 5,9 раз (95% ДИ: 3,19-11,00; $p < 10^{-5}$), по сравнению с ВШ_{ОБЩАЯ} <2 баллов.

Показано, что значения ВШ_{ОБЩАЯ} >4 баллов с чувствительностью 86,1% свидетельствовали о выраженном атеросклерозе КА и со специфичностью 87,5% значения ВШ_{ОБЩАЯ} ≤4 баллов исключали его. Таким образом, ВШ_{ОБЩАЯ} с оценками 0-1 балл свидетельствует об отсутствии атеросклероза КА, 2-4 балла о наличии субклинического атеро-

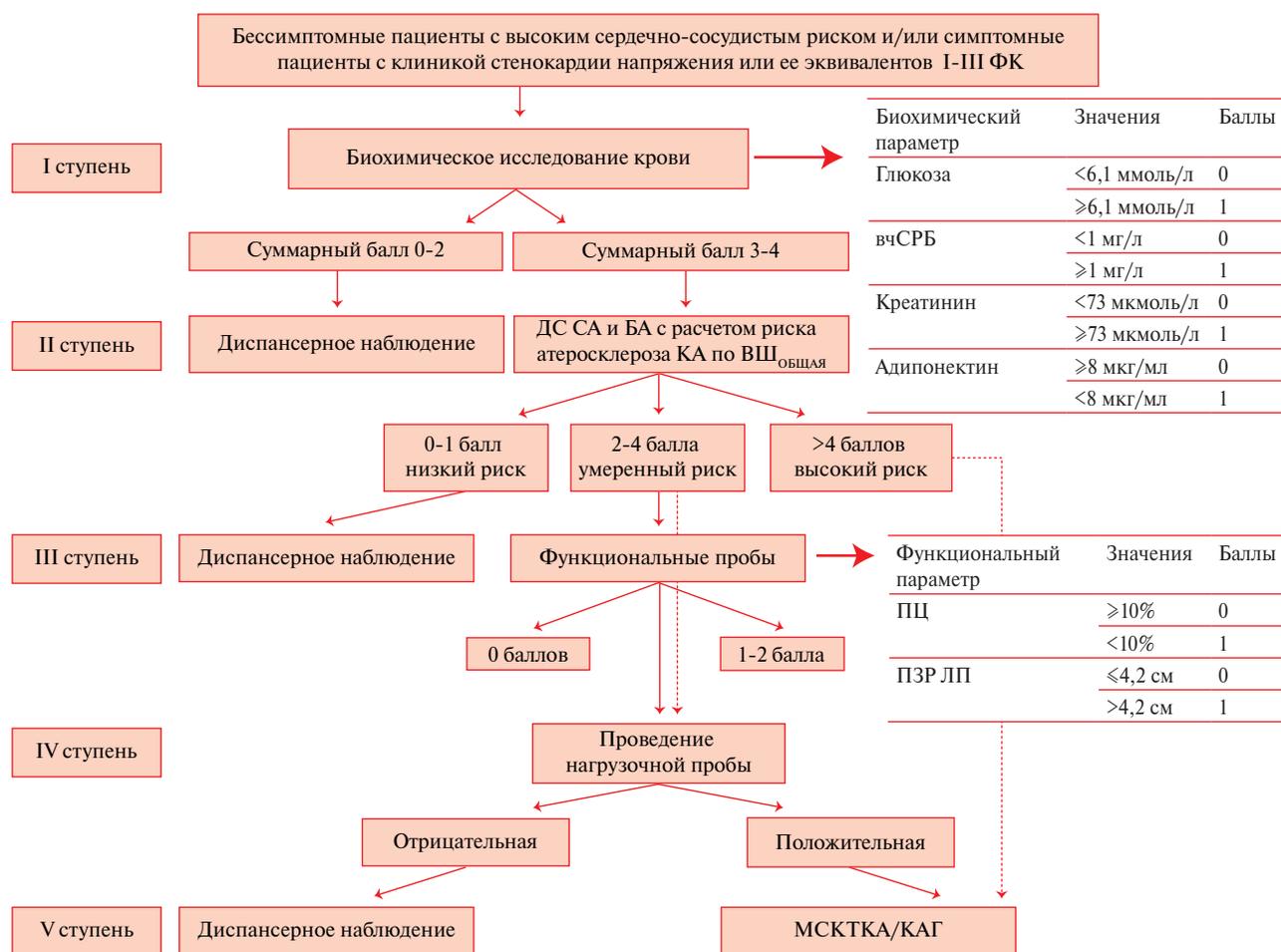


Рис. 1 Алгоритм неинвазивной оценки коронарного атеросклероза.

Примечание: БА – бедренные артерии, вчСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, $VШ_{\text{общая}}$ – $VШ$ для СА + $VШ$ для БА, ДС – дуплексное сканирование, КА – коронарные артерии, КАГ – коронароангиография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия, ПЦ – проба Целермайера, СА – сонные артерии, ФК – функциональный класс.

склероза КА, >4 баллов – выраженного атеросклероза КА (таблица 3).

Итак, анализ комбинаций комплементарных диагностических инструментов позволил сформировать комплексы, обладающие статистической значимостью в выявлении коронарного поражения разной степени выраженности [23, 29, 30]. Для усиления статистической значимости предложенных диагностических комплексов в выявлении наличия и выраженности коронарного атеросклероза разработан и предложен ступенчатый алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности (рисунок 1). Для создания этого алгоритма применили кумулятивный подход с использованием изученных параметров, ранее разработанных диагностических комплексов и моделей, показавших свою значимость для диагностики коронарного атеросклероза.

Поскольку при диагностическом поиске у пациента в первую очередь обычно оценивают биохимические показатели крови, именно их пред-

ложено использовать на I ступени алгоритма для выявления пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА. Пациенты, набравшие 0-2 балла на I ступени алгоритма, должны быть направлены на диспансерное наблюдение, а пациенты с суммарным количеством баллов 3-4 – на дальнейшее обследование. Распределение пациентов исследуемой когорты на I ступени показало возможность выявления атеросклероза КА любой выраженности с чувствительностью 55,2% и его исключения со специфичностью 63,0%.

Пациентам, оказавшимся на II ступени алгоритма, выполняется ДС СА и БА. На основании полученных данных рассчитывается ранее подробно описанная $VШ_{\text{общая}}$ с расчетом суммарного балла и оценкой вероятности наличия атеросклероза КА [29]. Задачей алгоритма на II ступени является не только выявить атеросклероз КА, но и оценить его выраженность. В качестве отрезной точки $VШ_{\text{общая}}$ для верификации наличия коронарного атеросклероза использовалась ранее найденная от-

Таблица 4

Определение степени выраженности атеросклероза КА по суммарному баллу $VШ_{ОБЩАЯ}^*$

Группа поражения	Суммарный балл
Интактные КА	0-1
Субклинический атеросклероз КА	2-4
Выраженный атеросклероз КА	>4

Примечание: * – $VШ_{ОБЩАЯ} = VШ_{СА} + VШ_{БА}$. КА – коронарные артерии.

резная точка, равная 2 баллам. Как следует из таблицы 4, $VШ_{ОБЩАЯ}$ с суммарным баллом 0-1 свидетельствует об интактных КА, 2-4 балла о субклиническом атеросклерозе КА, >4 баллов о выраженном коронарном поражении. С помощью ROC-анализа и отрезной точки для $VШ_{ОБЩАЯ}$, равной 2 баллам, показано, что выявление атеросклероза КА любой выраженности возможно с чувствительностью 58,9%, а его исключение со специфичностью 92,9%. Шанс выявления коронарного атеросклероза увеличивается в 7,4 раза (95% ДИ: 3,3-16,2; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, набравшими по $VШ_{ОБЩАЯ} < 2$ баллов. Если использовать на II ступени алгоритма отрезную точку для $VШ_{ОБЩАЯ}$, равную 4 баллам, шанс выявления выраженного коронарного поражения возрастает в 27 раз (95% ДИ: 1,8-31,4; $p < 0,001$). Распределение пациентов исследуемой когорты на II ступени алгоритма повысило чувствительность алгоритма до 78,5% и специфичность до 77,8%. Число ложноположительных результатов составило всего 5,7%, ложноотрицательных — 16% ($p < 0,001$). Таким образом, комплексное использование биохимических и УЗИ-маркеров повышает чувствительность и специфичность метода и снижает число ложноположительных результатов.

Пациенты, набравшие 2-4 балла по $VШ_{ОБЩАЯ}$, могут быть сразу направлены на проведение нагрузочной пробы, что соответствует IV ступени алгоритма. Однако для усиления дискриминационной силы алгоритма добавлена III ступень, которая включила дополнительные УЗИ-параметры — ПЦ и ПЗР ЛП с соответствующими отрезными точками (таблица 2), показавшие свою достоверность в однофакторных и многофакторных моделях при диагностике атеросклероза разной степени выраженности. При отклонении параметров от ранее указанных для них отрезных точек, пациенту присваивается 1 балл за каждый показатель. Таким образом, суммарно на III ступени пациент получает от 0 до 2 баллов. В случае если пациент набирает 0 баллов, ему рекомендовано проведение пробы с физической нагрузкой, 1-2 балла — решается вопрос о проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА или КАГ. Прохождение III ступени алгоритма позволяет верифициро-

вать группу пациентов с наличием атеросклероза КА, повысив чувствительность алгоритма до 90,3%.

На IV ступени пациенты проходят нагрузочную пробу (тредмил-тест, стресс-Эхо-КГ, стресс-Эхо-КГ с фармакологической нагрузкой). Выбор метода выбирается врачом индивидуально. При отрицательном результате нагрузочной пробы пациент продолжает плановое диспансерное наблюдение согласно рекомендованным стандартам, при положительном результате направляется на проведение МСКТ КА или КАГ. Курирующим врачом индивидуально решается вопрос о методе визуализации КА, т.е. МСКТ КА или КАГ, в зависимости от возможностей, рисков, ограничений или противопоказаний к тому или иному исследованию. Необходимо также отметить, что у пациентов, набравших по $VШ_{ОБЩАЯ} \geq 2$ баллов и имеющих ограничения или противопоказания к проведению нагрузочных проб, следует рассмотреть вопрос о выполнении МСКТ КА или КАГ.

На рисунке 1 представлен ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки риска коронарного атеросклероза. Анализ представленного алгоритма с последовательным прохождением ступеней показал, что в результате шанс выявления атеросклероза КА любой степени увеличивается в 12,2 раз (95% ДИ: 5,1-38,0, $p < 0,001$), а выраженного атеросклероза КА в 13,8 раза (95% ДИ: 12,3-30,2, $p < 0,001$).

Обсуждение

Поиск и апробация методов неинвазивной/малоинвазивной диагностики коронарного атеросклероза, в т.ч. субклинического, занимают особое место в стратификации риска развития ССЗ у пациентов, особенно в отсутствие симптомов. Очевидно, что в эру персонализированной медицины одним из подходов к решению проблемы улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска на основе новых или усовершенствованных уже существующих подходов может быть решена путем поиска новых маркеров, в т.ч. их различных сочетаний [11, 24, 31-33]. Действительно, вопрос об использовании биомаркеров широко обсуждается в литературе, включая анализ достоинств и недостатков уже известных диагностических и/или прогностических инструментов (например, вчСРБ, натрийуретические гормоны, сердечные тропонины), и результаты новейших разработок с использованием омикс-технологий [34]. Важно, что различные биомаркеры — от генетических до визуализирующих — обычно отражают активность того или иного биологического процесса и позволяют оценить атерогенный потенциал каждого индивидуума на ранних стадиях заболевания, т.е. до его клинических проявлений или развития осложнений [7, 8].

Для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистого риска разработано и верифицировано

множество шкал, моделей, алгоритмов, позволяющих оценивать и прогнозировать риск развития ССЗ и их осложнений у лиц разного пола и возраста, разной этнической принадлежности и т.п. [35].

Алгоритмы оценки риска доступны для использования в клинической практике с помощью инструментов, обычно интерактивных и доступных в режиме онлайн. В настоящее время сайт www.U-prevent.com является единственным инструментом прогнозирования риска, предоставляющим алгоритмы прогнозирования для всех категорий пациентов, а его внедрение в клиническую практику предложено/рекомендовано Европейской ассоциацией профилактической кардиологии [36]. Вместе с тем, поскольку каждый алгоритм риска имеет свои ограничения, целесообразно для разных популяций/групп пациентов разрабатывать конкретные алгоритмы.

Настоящее исследование было выполнено с целью поиска новых биохимических и визуальных маркеров, изучения их потенциальных возможностей использования как отдельно, так и в совокупности с уже изученными биомаркерами для оценки вероятности наличия и выраженности коронарного атеросклероза, в т.ч. субклинического. В ходе исследования проведено количественное определение широкого спектра визуализирующих параметров, характеризующих функциональную активность сердца и сосудов [23, 29], а также ряд биохимических параметров крови, включая показатели липидного профиля, углеводного обмена, адипокины, продуцируемые висцеральной жировой тканью, маркеры воспаления [30], которые вошли в анализ и были использованы для построения диагностических комплексов и формирования представленного диагностического алгоритма.

За последние два десятилетия сделан большой шаг вперед в области визуализации атеросклероза. Действительно, традиционные методы визуализации не ограничиваются выявлением стенозов, а позволяют в рутинном режиме охарактеризовать состав бляшки, и многие из этих методов уже используются в качестве конечных точек в испытаниях новых лекарственных средств. Данные анатомической визуализации дополняются использованием молекулярных зондов, которые служат ценным инструментом – исследователям для изучения механизмов заболевания, клиницистам для стратификации пациентов по степени риска, а фармацевтическим компаниям для поиска молекул-кандидатов на разработку фармакологических препаратов [37].

Литература/References

1. McNamara K, Alzubaidi C, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088.
2. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva Yu A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya.* 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгусева Ю.А.

На основании полученных результатов по изучению совокупности клинико-инструментальных и биохимических показателей крови предложен ступенчатый алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА, основанный на мультимаркерном подходе, который позволяет оценить риск наличия атеросклеротического поражения КА и его выраженность. Алгоритм направлен на оценку вероятности наличия атеросклероза КА у бессимптомных пациентов и/или симптомных пациентов без отягощенного коронарного анамнеза; он доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и выраженности атеросклероза КА, а также выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

Представленные в статье данные свидетельствуют о возможности использования комплекса клинико-инструментальных (визуализирующих) показателей в комбинации с метаболическими параметрами для выявления атеросклероза КА в наиболее ранней субклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одной или нескольких артерий.

Ограничением исследования служит отсутствие внешней валидации предложенного инструмента, однако следует отметить, что в настоящее время проводится анализ данных по проспективному наблюдению обследованной когорты с оценкой исходов.

Заключение

Предложенный в настоящем исследовании диагностический алгоритм включает в себя визуализирующие характеристики, полученные при УЗИ СА и БА (количество и свойства АСБ, степень стеноза СА и БА), и анализ биохимических показателей крови (глюкозы, вЧСРБ, креатинина и адипонектина).

Таким образом, для оценки коронарного атеросклероза и определения степени его выраженности целесообразно использовать комбинированную панель рутинно доступных клинико-инструментальных исследований и анализов крови.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Диагностические детерминанты болезней системы кровообращения: возможность выявления с помощью протеомного анализа" 2021-2023гг (рег. № 121021100122-3).

- шева Ю. А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743. doi:10.1161/cir.0000000000000950.
 4. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
 5. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;7;113:2335-62. doi:10.1161/circulationaha.104.482570.
 6. Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, et al. Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery. *Biomedicines*. 2020;8:552. doi:10.3390/biomedicines8120552.
 7. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and Cardiovascular Risk Assessment for Primary Prevention: An Update. *Clin Chem*. 2012;58:72-82. doi:10.1373/clinchem.2011.165712.
 8. Roberts LD, Gerszten RE. Toward New Biomarkers of Cardio-metabolic Diseases. *Cell Metab*. 2013;18:43-50. doi:10.1016/j.cmet.2013.05.009.
 9. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(6):497-504. doi:10.1007/s11886-008-0078-1.
 10. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of Visual and Metabolic Markers in Assessment of Probability of Presence and Severity of Atherosclerosis of Coronary Arteries. *Kardiologiia*. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
 11. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):65-73. (In Russ.) Метельская В. А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):65-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-65-73.
 12. Lubrano VS, Balzan S. Status of biomarkers for the identification of stable or vulnerable plaques in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(16):1981-97. doi:10.1042/CS20210417.
 13. Helfand M, Buckley D I, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):496-507. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00010.
 14. Gavrilova E, Zhatkina MV, Metelskaya VA, et al. Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):136-41. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А. и др. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):136-41. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-136-141.
 15. Cournout M, Bura A, Cambou J-P, et al. Arterial Ultrasound Screening as a Tool for Coronary Risk Assessment in Asymptomatic Men and Women. *Angiology*. 2012;63(4):282-8. doi:10.1177/0003319711414865.
 16. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):40-5. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-40-45.
 17. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
 18. Barbarash OL, Kashtalap VV. Do the patients with peripheral atherosclerosis need to a medical therapy before the revascularization? *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):129-34. (In Russ.) Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Нуждаются ли пациенты с атеросклерозом периферических артерий в медикаментозной терапии до проведения реваскуляризации? Терапевтический архив. 2019;91(12):129-34. doi:10.26442/00403660.2019.12.000498.
 19. Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):92-8. (In Russ.) Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонова Т. В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-92-98.
 20. Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, Johri AM. The Role of Carotid and Femoral Plaque Burden in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(10):121. doi:10.1007/s11886-020-01375-1.
 21. Colledanchise KN, Mantella LE, Héту MF, et al. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(10):2965-73. doi:10.1007/s10554-021-02334-9.
 22. Singh SS, Pilkerton CS, Shrader CD, et al. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? *BMC Public Health*. 2018;18(1):429. doi:10.1186/s12889-018-5263-6.
 23. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova YuK, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2638. (In Russ.) Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К. и др. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638.
 24. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EB, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атероскле-

- роза. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
25. Judkins MP. Selective Coronary Arteriography. Part I: A Percutaneous Transfemoral Technic. Radiology. 1967;89(5): 815. doi:10.1148/89.5.815.
26. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
27. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5. doi:10.1016/01406736(92)93147-f.
29. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA, et al. Visual Scale as a Non-Invasive Method for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis. Kardiologija. 2021;61(4):46-52. (In Russ.) Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А. и др. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. 2021;61(4):46-52. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1481.
30. Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4559. (In Russ.) Жаткина М. В., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е. и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4559. doi:10.15829/1560-4071-2021-4559.
31. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. Circulation. 2011;123:551-65. doi:10.1161/circulationaha.109.912568.
32. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular Risk Prediction Models and Scores in the Era of Personalized Medicine. J Pers Med. 2022;12(7):1180. doi:10.3390/jpm12071180.
33. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Zhatkina MV, et al. A Novel Integrated Biomarker for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis, and Its Validation. J Pers Med. 2022;12:1-10. doi:10.3390/jpm12020206.
34. Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. Eur. Heart J. 2015;36:2635-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
35. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol. 2009;19(10):711-7. doi:10.1016/j.annepidem.2009.05.005.
36. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2048872619858285.
37. Owen DRJ, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of Atherosclerosis. Annu Rev Med. 2011;62:25-40. doi:10.1146/annurev-med-041709-133809.