На правах рукописи

ЖАТКИНА МАРИЯ ВАСИЛЬЕВНА

Комплексный подход к неинвазивной диагностике наличия и выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в отделе изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний и отделе инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН Драпкина Оксана Михайловна

доктор биологических наук, профессор Метельская Виктория Алексеевна

Официальные оппоненты:

руководитель лаборатории ультразвуковых методов
исследования сосудов отдела ультразвуковых
методов исследования Института клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор Балахонова Татьяна Валентиновна

заведующая отделом возраст-ассоциированных
заболеваний обособленного подразделения
Медицинский научно-образовательный центр
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ), г. Москва,
доктор медицинских наук, доцент Орлова Яна Артуровна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3 и на сайте: www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____»_____2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АСБ	атеросклеротическая бляшка
БА	бедренные артерии
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ВШ	визуальная шкала
$ВШ_{БА}$	визуальная шкала для БА
$ВШ_{ОБЩАЯ}$	визуальная шкала общая
$ВШ_{СА}$	визуальная шкала для сонных артерий
гр.	группа
ДИ	доверительный интервал
ДС	дуплексное сканирование
КА	коронарные артерии
КАГ	коронароангиография
КТ	компьютерная томография
ЛВП	липопротеины высокой плотности
ЛНП	липопротеины низкой плотности
ЛП	левое предсердие
Лп(а)	липопротеин(а)
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
макс.	максимальный (-ая)
$М_{БХ}$	биохимическая модель
$МУЗ_{1,2}$	многофакторная ультразвуковая модель 1,2
ОШ	отношение шансов
ПЦ	проба Целермайера
ПЗР	переднезадний размер
СА	сонная (-ые) артерия (-и)
сред.	средний
СС	сердечно-сосудистый
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ТИМ	толщина интима-медиа
УЗ	ультразвуковые (-ое, ая)
ФГ	фибриноген
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФР	фактор (ы) риска
ХС	холестерин
ХС неЛВП	ХС, не входящий в состав ЛВП
Эхо-КГ	эхокардиография
NOx	метаболиты оксида азота (суммарные нитраты и нитриты)
ROC	received operating curve

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ССЗ продолжают играть ведущую роль среди причин смерти населения всех стран мира, включая Россию, несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии (Оганов Р.Г. и др., 2012; Mc Namara K, et al., 2019; Virani SS, et al., 2021).

В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение длительного времени протекает бессимптомно и бывает достаточно выражен к моменту появления клинической симптоматики (Wong ND, et al., 2013; Roth GA, et al., 2017). В 50% случаев ССЗ манифестируют неблагоприятными СС событиями, которые в половине случаев возникают на фоне субклинического поражения артерий (Оганов Р. Г. и др., 2012; Roth GA, et al., 2017). Около 20% всех СС осложнений возникают в отсутствие традиционных ФР ССЗ, а половина из них при нормолипидемии (Khot UN, et al., 2003; Oravec S, et al., 2011). Поэтому поиск «новых» маркеров, которые можно использовать отдельно, в сочетаниях и/или в дополнение к традиционным ФР ССЗ для улучшения стратификации СС риска, представляется актуальной задачей (Brown TM, et al., 2008; Метельская В.А. и др., 2017; Lubrano V, et al., 2021).

Накоплены данные, свидетельствующие об улучшении прогнозирования риска развития и выраженности коронарного атеросклероза при помощи двух различных подходов: это либо применение дополнительных биохимических показателей крови, либо использование маркеров, полученных с помощью неинвазивных методов визуализации (Helfand M, et al., 2009; Гаврилова Н.Е. и др., 2016).

Доказанная связь атеросклероза КА с атеросклерозом СА и БА позволяет использовать данные о состоянии поражения в одном сосудистом бассейне для прогнозирования атеросклеротического поражения в другом (Cournot M, et al., 2012; Гаврилова Н.Е. и др., 2013; Gepner A, et al., 2018). Акцент делается на определенные количественные и качественные характеристики АСБ, свидетельствующие не только о наличии, но и о выраженности коронарного поражения (Ершова А.И. и др., 2018; Grubic N, et al., 2020; Colledanchise KN, et al., 2021). В литературе имеются сведения о роли клинико-инструментальных параметров (ПЦ, ЛПИ, ПЗР ЛП), предназначенных для оценки состояния сердца и сосудов в прогнозировании ССЗ (Grossman DC, et al., 2007; Singh SS, et al., 2018). Это послужило поводом для их детального рассмотрения в качестве возможных маркеров атеросклероза КА. Внимание исследователей привлекает

и возможность использования биохимических показателей крови (Brown TM, et al., 2008; Wang TJ, et al., 2011), поскольку они отражают весь спектр сложного взаимодействия метаболических систем организма человека, нарушение функционирования которых запускает и/или усугубляет атерогенез (Stone NJ, et al., 2014; DeFilippis AP, et al., 2021).

Результаты по использованию клинико-инструментальных и биохимических маркеров в оценке риска и выраженности коронарного атеросклероза демонстрируют их умеренную эффективность в верификации наличия атеросклероза КА и весьма невысокую способность в детекции субклинического поражения (Гаврилова Н.Е и др., 2016; Singh SS, et al., 2018). Нерешенным остается вопрос о расширении возможностей известных лабораторных и клинико-инструментальных показателей в качестве маркеров наличия/выраженности коронарного атеросклероза. В связи с этим поиск маркеров атеросклероза КА не только в плане его детекции, но и возможности определения выраженности коронарного поражения, в том числе субклинического, представляется актуальным.

Цель исследования – изучить клинико-инструментальные параметры и биохимические показатели крови, ассоциированные с атеросклерозом коронарных артерий, и на основании комплексного подхода разработать алгоритм неинвазивной диагностики коронарного поражения, в том числе субклинического.

Задачи:

1. Определить диагностическую значимость известных клинико-инструментальных параметров (ПЦ, ЛПИ и ПЗР ЛП) в оценке атеросклероза КА разной степени выраженности.
2. Оценить связь количественных параметров АСБ в СА и БА с атеросклерозом КА и разработать ВШ для оценки вероятности наличия и степени выраженности коронарного поражения.
3. Выявить наличие и оценить характер ассоциаций между биохимическими показателями крови и атеросклерозом КА разной степени выраженности.
4. На основании комплексного подхода сформировать диагностические панели для определения вероятности субклинического коронарного поражения.

5. Разработать комплексный алгоритм неинвазивной оценки риска атеросклероза КА разной степени выраженности, включающий биохимические показатели крови и клинико-инструментальные параметры.

Научная новизна полученных данных заключается в том, что впервые изучен комплекс параметров, определяемых с помощью клинико-инструментальных методов, отражающих функционирование сердца и сосудов, и лабораторных/биохимических методов, используемых для оценки важнейших метаболических систем организма человека, и расширения их возможностей, с целью поиска подходов к неинвазивной диагностике атеросклероза КА.

На основании оценки количественных характеристик АСБ в СА и БА разработана $ВШ_{ОБЩАЯ}$, позволяющая верифицировать атеросклероз КА разной степени выраженности, включая субклиническое поражение.

Впервые на основании комплексного подхода к изучению ассоциаций между клинико-инструментальными, биохимическими параметрами и атеросклерозом КА разной степени выраженности сформирован и предложен оригинальный алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза КА, доступный для применения в практическом здравоохранении.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе исследования доказана возможность использования известных (определяемых рутинно и доступных в практическом здравоохранении) визуальных и биохимических параметров для создания комплексных маркеров диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности.

Сформирована $ВШ_{ОБЩАЯ}$, включающая УЗ характеристики АСБ в СА и БА, для верификации атеросклероза КА разной степени выраженности.

На основании совокупной оценки биохимических и инструментальных параметров и анализа ассоциаций изученных показателей с наличием и/или выраженностью атеросклероза КА сформированы диагностические комплексы, определены оптимальные пороговые значения показателей, показаны их клиническое значение и диагностическая эффективность.

Разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки риска атеросклероза КА, который может применяться в практическом здравоохранении для оптимизации тактики ведения пациентов и рационального использования инвазивных методов детекции атеросклероза КА.

Методология и методы исследования. В качестве основного методологического подхода использовали сравнительный анализ 3-х гр. пациентов: с отсутствием атеросклероза КА, субклиническим коронарным поражением и выраженным атеросклеротическим поражением КА. Всем пациентам проведено комплексное исследование биомаркеров, характеризующих состояние сердца и сосудов, функциональное состояние важнейших метаболических систем. Использованы современные клинико-инструментальные методы, включая КАГ, ДС СА и БА, Эхо-КГ и другие, а также лабораторные методы количественной оценки ряда показателей крови, вариации уровня которых характеризуются повышенным атерогенным потенциалом. Для анализа полученных данных применен комплекс современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлена возможность использования ПЦ и ЛПИ для оценки риска наличия атеросклероза КА; ПЦ − для субклинического коронарного атеросклероза; ПЦ, ЛПИ и ПЗР ЛП − для выраженного коронарного поражения.
2. Определена возможность использования УЗ характеристик АСБ в бассейнах СА и БА для оценки вероятности атеросклеротического поражения КА.
3. ВШ для определения степени атеросклеротического поражения СА и БА, включающая значение высоты макс. АСБ, сред. и макс. степеней стенозов артерий, позволяет оценить вероятность наличия атеросклероза КА разной степени выраженности.
4. Коронарный атеросклероз любой степени ассоциирован с гипергликемией, повышенным уровнем вчСРБ, креатинина и сниженным уровнем NO_X. Сниженный уровень NO_X свидетельствует о наличии субклинического атеросклероза КА; о выраженном коронарном поражении свидетельствуют повышенные уровни глюкозы, ХС неЛВП, вчСРБ, креатинина и сниженные уровни ХС ЛВП и адипонектина.
5. Ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки риска коронарного атеросклероза, включающий биохимические показатели крови и клинико-инструментальные параметры, позволяет дифференцировать пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА и стратифицировать их в зависимости от выраженности поражения.

Внедрение. Полученные в ходе работы результаты внедрены в научную и клиническую работу отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 19 мая 2022 года на заседании Учёного совета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на: VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019); Международной конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2019, 2022); Региональном конгрессе российского кардиологического общества (Махачкала, 2019; 2022); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); European Atherosclerosis Society Congress (Лиссабон, 2018; Маастрихт, 2019), конгрессе «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 15 научных работ: 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу научного цитирования Scopus, 1 статья в рецензируемом журнале, 5 тезисов, получен 1 патент на изобретение, зарегистрирована 1 база данных.

Личное участие автора заключалось в организации и разработке дизайна исследования; отборе пациентов, изучении их медицинской документации (историй болезни); определении необходимых клинических, биохимических и инструментальных исследований; участии в проведении ДС СА и БА, выполнении ПЦ и определении ЛПИ; формировании электронной базы и вводе данных; участии в статистической обработке и интерпретации данных; подготовке публикаций и докладов по результатам исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 163 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты, обсуждение), заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 319 источников, из них 35 отечественных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное

согласие на участие в исследовании, взятие и биобанкирование крови, обработку персональных данных.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В стационаре учреждения обследована когорта пациентов, которым была выполнена диагностическая КАГ.

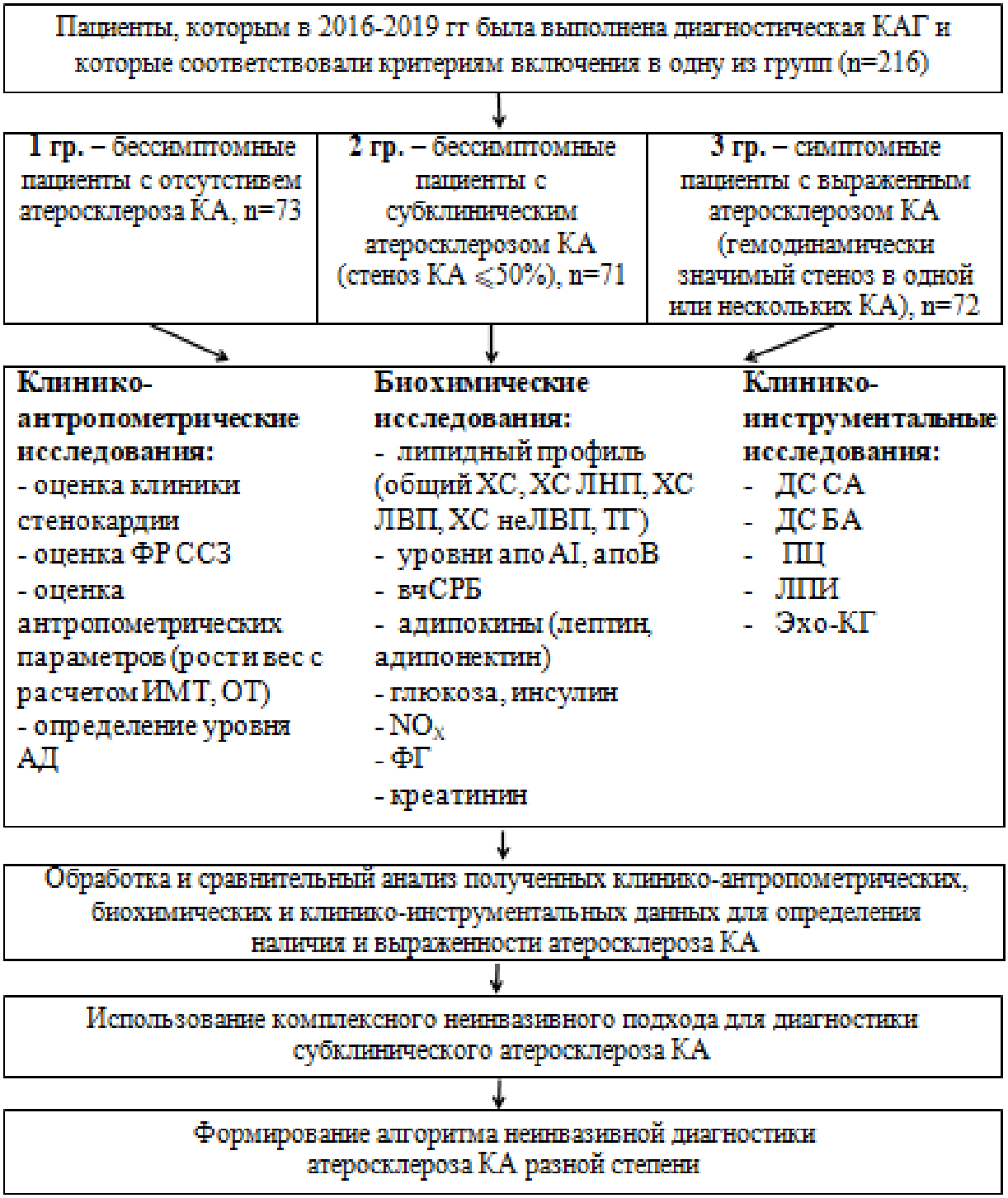


Рис. 1 Дизайн исследования.

Критерии включения: пациенты ≥18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; СД 1 типа; острая почечная и печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность с гемодиализом; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

У всех пациентов оценены традиционные ФР ССЗ (пол, возраст, наследственность, артериальная гипертония, дислипидемия, СД 2 типа, ожирение, курение).

КАГ выполнена 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»).

ДС СА и БА с определением ТИМ, АСБ и их количества, измерением высоты макс. АСБ, сред. и макс. степеней стенозов артерий выполнено в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком 9-11 МГц УЗ системы «Vivid-7» в положении пациента лежа на спине. При ДС СА объектом исследования были общая СА (на всем протяжении), область бифуркации общей СА, наружной СА и внутренней СА с обеих сторон; при исследовании БА – общая БА (на всем протяжении), область бифуркации общей БА, поверхностная БА (до Гунтерова канала) с обеих сторон.

ЛПИ был определен в соответствии с протоколом Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению периферического атеросклероза 2018г.

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали с помощью ПЦ по методике Celermajer D (1992г) в состоянии покоя линейным датчиком 9-11 МГц УЗ системы «Vivid-7». ПЗР ЛП определяли по Эхо-КГ из парастернальной позиции вдоль длинной оси сердца в М- и В-режиме в момент достижения конечного систолического максимума.

Биохимические показатели определяли в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Уровень общего ХС, ТГ и ХС ЛВП определяли ферментным методом на биохимическом автоанализаторе «Architect C8000» с использованием реагентов фирмы Abbott Diagnostics (США). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда; концентрацию ХС неЛВП рассчитывали как: общий ХС − ХС ЛВП. На этом же

анализаторе определяли уровни глюкозы (глюкозооксидазным методом), СРБ (высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом) и креатинина (кинетическим методом). Концентрацию инсулина определяли иммунохемилюминесцентным методом («Architect i2000SR»). Уровень ФГ определяли методом Клауса на автоматическом коагулометре ACL Elite с реактивами фирмы «Hemosil» (США). Уровни адипонектина и лептина определяли с помощью иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия и Diagnostic Biochem, Канада, соответственно). Концентрацию в сыворотке крови NO_X определяли спектрофотометрически на анализаторе «Multiskan MCC/340» (LabSystems, Финляндия).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, SPSS v.20. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения представлено либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25-Q75]. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для исследования зависимости признаков применяли двусторонний критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения M или Me в 2-х независимых группах применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Сравнение M в 3-х группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнение Me – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для множественных сравнений M использовали критерий Тъюки или попарный критерий Манна-Уитни с поправкой Холма-Бонферрони. Для оценки шанса наличия коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию и модель бинарной логистической регрессии. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов. В исследование включены пациенты, n=216: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте от 24 до 87 лет, средний возраст обследованных – 61,5±10,73 года. На основании результатов КАГ все включенные в исследование пациенты были распределены в одну из 3-х групп (рисунок 1). В таблице 1 представлены основные клинико-антропометрические показатели в исследуемых группах. Различий по частоте выявления ФР ССЗ в зависимости от

наличия и выраженности коронарного поражения не выявлено, за исключением более высокой доли лиц с отягощенной по ССЗ наследственностью в 3 гр. по сравнению с 1-й.

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	1 гр. (n=73)	2 гр. (n=71)	3 гр. (n=72)
Мужчины/женщины, %	39,7/60,3	50,7/49,3	69,4/30,6
Возраст, лет (M±SD)	58,2±11,3	61,1±10,4	65,2±9,4
Систолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	127,0±11,5	128,6±13,8	133,0±14,8
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	92,0±7,6	72,7±8,2	74,2±9,0
АГ, %	74	90,1	97,2
СД 2 типа, %	13,8	14,1	36,1
Доля курящих, %	15,1	7,4	58,3
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	48,0	66,2	93,1[b]
Окружность талии, см, Me [Q25-Q75]	91,5 [60,0-118,0]	91,8 [65,0-145,0]	95,9 [65,0-123,0]
Индекс массы тела, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	29,5 [19,8-52,8]	29,7 [18,9-45,2]	30,2 [19,3-47,1]

Примечание: b – p<0,05 между 1 и 3 гр.

Анализ и оценка связей между клинико-инструментальными параметрами и атеросклерозом КА разной степени выраженности. Сравнительный анализ значений ПЦ, ЛПИ, ПЗР ЛП выявил статистически значимое различие между группами (p<0,001; p<0,01; p<0,01 соответственно). При попарном сравнении значений ПЦ в 1 и 2 гр. (p<0,001), 1 и 3 гр. (p<0,001) найдены достоверные различия, при этом статистически значимых различий между 2 гр. и 3 гр. не выявлено (p=0,342). При сравнении значений ЛПИ в 3 гр. с 1-й и 2-й найдены статистически значимые различия (p<0,001; p<0,01 соответственно), достоверных различий между 1-й и 2 гр. не выявлено (p=0,682). При сравнении значений ПЗР ЛП в 1 гр. с 3-й найдены статистически значимые различия (p<0,01), различий между 1 и 2 гр., 2 и 3 гр. не выявлено (p=0,664 и p=0,721).

Выявлены следующие ассоциации: значения ПЦ <10% и ЛПИ <1,0 с наличием атеросклероза КА; ПЦ <10% – с субклиническим атеросклерозом КА; ПЦ <10%, ЛПИ <1,0 и ПЗР ЛП ≤4,2 см – с выраженным коронарным поражением.

Связь комбинаций клинико-инструментальных параметров с атеросклерозом КА и степенью его выраженности. Для оценки вероятности наличия и выраженности атеросклероза КА были рассмотрены различные комбинации клинико-инструментальных параметров в многофакторных моделях логистической регрессии. Многофакторная УЗ модель МУЗ$_1$, включающая ПЦ, ЛПИ и ПЗР ЛП с описанными выше значениями, принятыми за отрезные точки, оказалась значима для выявления выраженного атеросклероза КА (p<0,0001), однако имела лишь тенденцию к выявлению

субклинического коронарного поражения (p=0,064). При многофакторном анализе ЛПИ утратил свою значимость в определении выраженности атеросклероза КА, в связи с чем была рассмотрена многофакторная модель $МУЗ_2$, включающая только ПЦ и ПЗР ЛП. $МУЗ_2$ оказалась статистически значима для оценки наличия атеросклероза КА (p<0,001) и прогнозирования выраженного коронарного поражения (p<0,001). Достоверных данных, свидетельствующих о возможности верификации субклинического атеросклероза КА, не получено, что послужило обоснованием для продолжения поиска УЗ маркеров атеросклероза КА.

Анализ и оценка УЗ параметров АСБ в СА и БА для определения вероятности коронарного атеросклероза разной степени выраженности. В таблице 2 представлены результаты регрессионного анализа с оценкой вероятности наличия атеросклероза КА разной степени с помощью УЗ параметров, характеризующих атеросклеротическую нагруженность АСБ в СА и БА.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализы УЗ параметров АСБ в СА и БА

Для выявления наличия атеросклероза КА				
УЗ параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	Р	ОШ (5-95% ДИ)	р
ТИМ СА >0,9 мм	1,5 (0,84-2,72)	0,173	0,98 (0,51-1,88)	0,944
ТИМ БА >0,9 мм	1,2 (0,66-2,07)	0,591	0,59 (0,31-1,15)	0,123
Высота макс. АСБ СА ≥ 2мм	2,6 (1,4-4,7)	0,002	1,7 (0,9-3,3)	0,091
Высота макс. АСБ БА ≥ 2мм	4,2 (2,2-7,8)	<0,0001	1,3 (0,6-2,8)	0,514
Количество АСБ СА ≥ 3	6,6 (3,05-14,40)	<0,0001	6,7 (3,00-14,80)	<0,0001
Количество АСБ БА ≥ 3	57,1 (8,97-50,33)	<0,0001	79,7 (10,49-60,96)	<0,0001
Сред. стеноз СА ≥ 25%	2,9 (1,6-5,4)	<0,0001	1,6 (0,8-3,2)	0,152
Сред. стеноз БА ≥ 30%	13 (5,3-32,2)	<0,0001	3,3 (1,1-10,1)	0,031
Макс. стеноз СА > 45%	8,1 (2,4-27,6)	<0,001	4,8 (1,3-17,7)	0,021
Макс. стеноз БА > 45%	55,1 (7,4-412,4)	<0,0001	19,5 (2,3-166,8)	0,006
Для выявления выраженного атеросклероза КА				
УЗ параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	Р	ОШ (5-95% ДИ)	р
ТИМ СА >0,9 мм	2,3 (1,28-4,10)	0,005	1,5 (0,81-2,32)	0,184
ТИМ БА >0,9 мм	2,54 (1,39-4,64)	0,002	1,06 (0,43-2,63)	0,891
Высота макс. АСБ СА ≥ 2мм	3,7 (2,1-6,9)	<0,001	2,0 (1,0-4,0)	0,042
Высота макс. АСБ БА ≥2 мм	7,0 (3,6-13,5)	<0,001	1,1 (0,4-3,2)	0,851
Количество АСБ СА ≥ 3	6,2 (3,32-11,56)	<0,001	5,6 (2,93-10,58)	<0,0001
Количество АСБ БА ≥ 3	2,5 (1,39-4,64)	0,002	1,1 (0,43-2,63)	0,893
Сред. стеноз СА ≥2 5%	6,0 (3,2-11,4)	<0,0001	2,8 (1,3-5,8)	0,0007
Сред. стеноз БА ≥ 30%	26,3 (12,2-56,7)	<0,0001	5,3 (1,7-16,0)	0,0002
Макс. стеноз СА > 45%	11,3 (5,0-25,2)	<0,0001	5,2 (2,1-13,0)	<0,0001
Макс. стеноз БА > 45%	55 (22,3-135,4)	<0,0001	18,2 (6,4-52,3)	<0,0001

Среди рассмотренных УЗ характеристик АСБ в СА и БА лучшей статистической значимостью в выявлении наличия и выраженности атеросклероза КА обладали: «высота макс. АСБ» с отрезной точкой 2 мм как для СА, так и для БА, «сред. стеноз» с отрезной точкой 25% для СА и 30% для БА и «макс. стеноз» с отрезной точкой 45% в обоих артериальных бассейнах. Отрезные точки УЗ параметров АСБ найдены с помощью ROC-анализа.

Формирование ВШ для диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности. На основании использования визуализирующей методики и анализа вышеописанных УЗ параметров АСБ в СА и БА с соответствующими отрезными точками были разработаны диагностические комплексы с присвоением балла (от 0 до 7) каждому из них и созданы ВШ отдельно для СА и БА − $ВШ_{СА}$ и $ВШ_{БА}$, соответственно. Проведена оценка статистической значимости $ВШ_{СА}$ и $ВШ_{БА}$; с помощью ROC-анализа найдены отрезные точки, составившие для $ВШ_{СА}$ 2 балла, для $ВШ_{БА}$ – 1 балл. Высокая прогностическая значимость обеих шкал позволила объединить их в одну: $ВШ_{ОБЩАЯ}$=$ВШ_{СА}$+$ВШ_{БА}$ (таблица 3).

Таблица 3

$ВШ_{ОБЩАЯ}$ с использованием данных ДС СА и БА

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

Для оценки возможностей $ВШ_{ОБЩАЯ}$ с помощью ROC-анализа найдена отрезная точка, которая составила 2 балла; <2 баллов – отсутствие атеросклероза КА; ≥2 баллов – атеросклероз КА (рисунок 2). $ВШ_{ОБЩАЯ}$ 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.

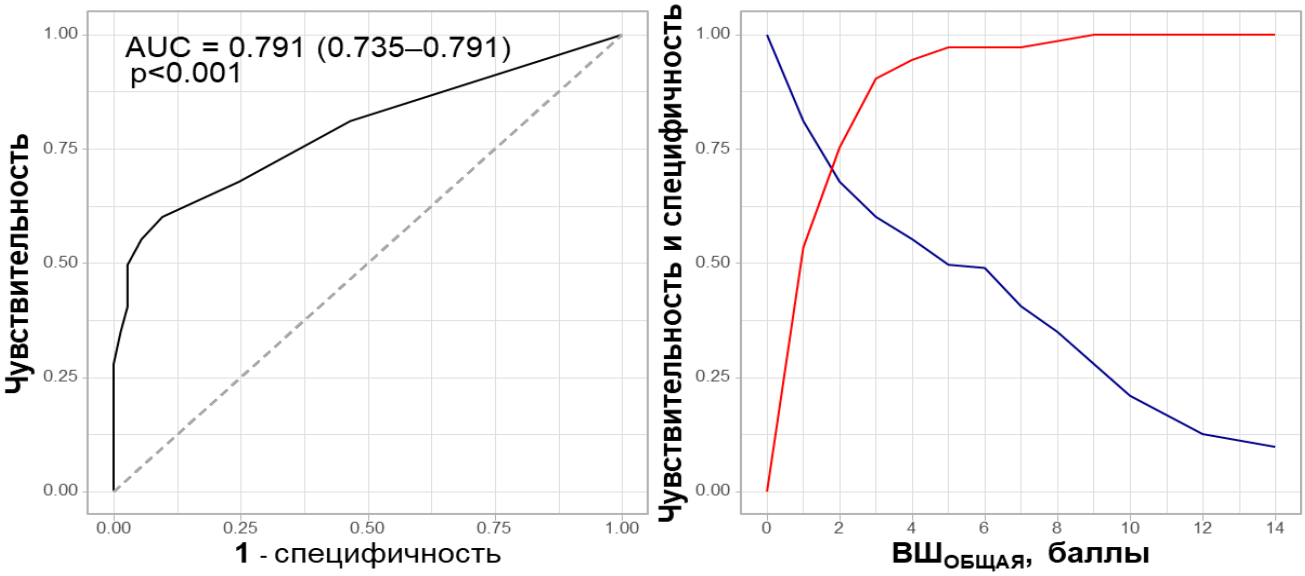


Рис. 2 ROC-анализ для $ВШ_{ОБЩАЯ}$ с отрезной точкой 2 балла.

Предпринята попытка с помощью $ВШ_{ОБЩАЯ}$ отделить пациентов с отсутствием атеросклероза КА (1 гр.) от пациентов с субклиническим атеросклерозом КА (2 гр.). С помощью ROC-анализа найдена отрезная точка, которая составила 2 балла. Значения $ВШ_{ОБЩАЯ}$ ≥2 баллов с чувствительностью 52,1% свидетельствовали о субклиническом атеросклерозе КА и со специфичностью 65,8% исключали его. Шанс выявления субклинического атеросклероза при значении $ВШ_{ОБЩАЯ}$ ≥2 баллов возрастал в 2,09 раз (95% ДИ 1,06-4,11; p=0,03). Т. о., $ВШ_{ОБЩАЯ}$ с отрезной точкой 2 балла позволяет верифицировать субклиническое коронарное поражение.

Для оценки возможности $ВШ_{ОБЩАЯ}$ выявлять выраженный атеросклероз КА была найдена отрезная точка, составившая 4 балла (рисунок 3).

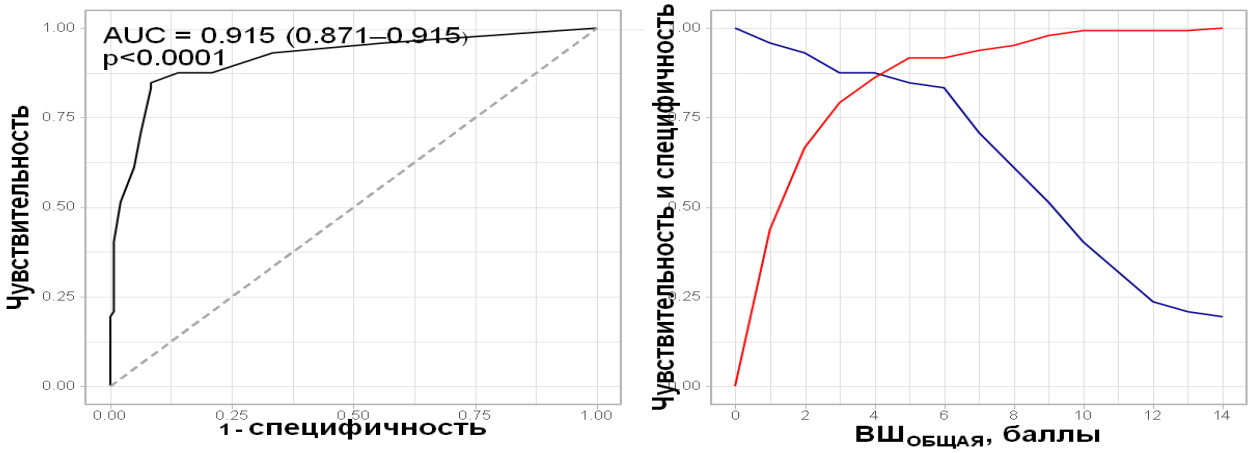


Рис. 3 ROC-анализ для $ВШ_{ОБЩАЯ}$ с отрезной точкой 4 балла.

Значения $ВШ_{ОБЩАЯ}$ >4 баллов с чувствительностью 86,1% свидетельствовали о выраженном атеросклерозе КА и со специфичностью 87,5% позволяли исключать его. С использованием данных $ВШ_{ОБЩАЯ}$ с отрезной точкой 4 балла построена модель логистической регрессии, согласно которой при значении $ВШ_{ОБЩАЯ}$ >4 баллов шанс выявления выраженного коронарного атеросклероза в 43,4 раза выше (95% ДИ 18,82-100,08; $p<10^{-5}$), по сравнению с теми, у кого $ВШ_{ОБЩАЯ}$ $\leq$4 баллов. Т. о., отобраны значимые УЗ параметры СА и БА, сформированы диагностические комплексы и разработана ВШ для диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности. В таблице 4 представлено распределение пациентов с разной степенью атеросклероза КА в зависимости от суммарного балла, полученного по $ВШ_{ОБЩАЯ}$.

Таблица 4

Определение степени выраженности атеросклероза КА по суммарному баллу $ВШ_{ОБЩАЯ}$

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

Биохимические показатели крови, ассоциированные с наличием атеросклероза КА и его выраженностью. Анализ биохимических параметров, представленных в таблице 5, показал, что уровень ХС ЛВП у женщин с выраженным атеросклерозом КА был ниже, чем у остальных пациентов, а у мужчин – ниже, чем в группе с субклиническим поражением КА. Уровни ФГ и вчСРБ оказались выше в группе пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (3 гр.) по сравнению с пациентами с отсутствием гемодинамически значимого атеросклероза КА (1 и 2 гр.). Значения глюкозы и инсулина были выше в группах с наличием атеросклероза КА любой степени выраженности (2 и 3 гр.), по сравнению с лицами, не имеющими коронарного атеросклероза (1 гр.). Самые высокие значения лептина получены во 2 гр., а самые низкие значения адипонектина – в 3 гр. Значения креатинина нарастают от 1 к 3-й гр. Более низкие значения NO_X получены в группе пациентов с субклиническим атеросклерозом КА, а более высокие – в группе с отсутствием атеросклероза КА, по сравнению с пациентами с выраженным поражением КА. Т.о., на основании сравнительного анализа биохимических показателей крови выявлены параметры, ассоциированные как с наличием атеросклероза КА в целом, так и со степенью выраженности коронарного поражения.

Таблица 5

Биохимические показатели крови у пациентов с разной степенью поражения КА

Биохимические параметры	Группы поражения КА		
	1 гр. (n=73)	2 гр. (n=71)	3 гр. (n=72)
Общий ХС, ммоль/л, M±SD	4,5 ±1,15	4,7 ± 1,00[c]	3,8 ± 0,98[b]
ХС ЛНП, ммоль/л, M±SD	2,6 ± 0,98	2,7 ± 0,91[c]	2,2 ± 0,84[b]
ХС ЛВП, ммоль/л, M±SD мужчины женщины	 1,0±0,22 1,3±0,33	 1,2±0,33[c] 1,3±0,28[c]	 1,0 ± 0,33 1,1 ± 0,21[b]
ХС неЛВП, ммоль/л, M±SD	3,3 ± 1,07	3,4 ± 0,9[c]	2,8 ± 0,92[b]
ТГ, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	1,4 [1,00-1,99]	1,3 [0,84-1,74]	1,4 [1,1-1,75]
ФГ, г/л, M±SD	4,6 ± 1,42	4,5 ± 0,87[c]	5,2 ± 1,42[b]
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	75,4 ± 22,68	77,7 ± 17,22[b]	93,0 ± 32,98[c]
NO_X, мкмоль/л, Me [Q25-Q75]	41,8 [42,04-60,0][a]	30,0 [24,46-42,06][c]	30,5 [25,18-43,93][b]
вчСРБ, мг/л, Me [Q25-Q75]	2,3 [0,88-5,37]	2,2 [1,38-3,62][c]	4,5 [2,14-10,05][b]
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	5,9 ± 1,37	6,3 ± 1,47[c]	6,9 ± 2,0[b]
Инсулин, мкЕД/мл, Me [Q25-Q75]	8,9 [6,07-12,45]	10,0 [6,9-15,05]	11,0 [8,20-17,65]
Адипонектин, мг/мл, Me [Q25-Q75]	7,67 [5,97-10,55]	8,8 [7,02-11,65][c]	6,8 [4,73-10,40][b]
Лептин, нг/мл, Me [Q25-Q75]	19,4 [5,79-57,33]	27,2 [4,98-73,15]	10,5 [4,04-37,00]

Примечание: p<0,05: a – между 1 и 2 гр.; b – между 1 и 3 гр.; c – между 2 и 3 гр.

Связь комбинаций биохимических параметров крови с наличием и выраженностью атеросклероза КА. Однофакторный анализ с включением вышеперечисленных 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 NO_X <36 мкмоль/л (p=0,001); с субклиническим коронарным атеросклерозом − сниженный уровень NO_X <36 мкмоль/л (p<0,001); с наличием выраженного коронарного атеросклероза − повышенные уровни ХС неЛВП >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 ХС ЛВП <1,0 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 $M_{БХ2}$, 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 $M_{БХ2}$, оценивали в 1 балл; диапазон значений составляет 0-4 балла (таблица 6).

Таблица 6

Балльная оценка отклонений биохимических параметров по $М_{БХ2}$

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

Отрезная точка для $М_{БХ2}$, составившая 3 балла (рисунок 4), свидетельствовала о наличии атеросклероза КА любой степени с чувствительностью 73%, а со специфичностью 50% позволяла исключить его. Шанс выявления атеросклероза КА увеличивался в 2,7 раза (95% ДИ 0,54-3,62; p=0,003).

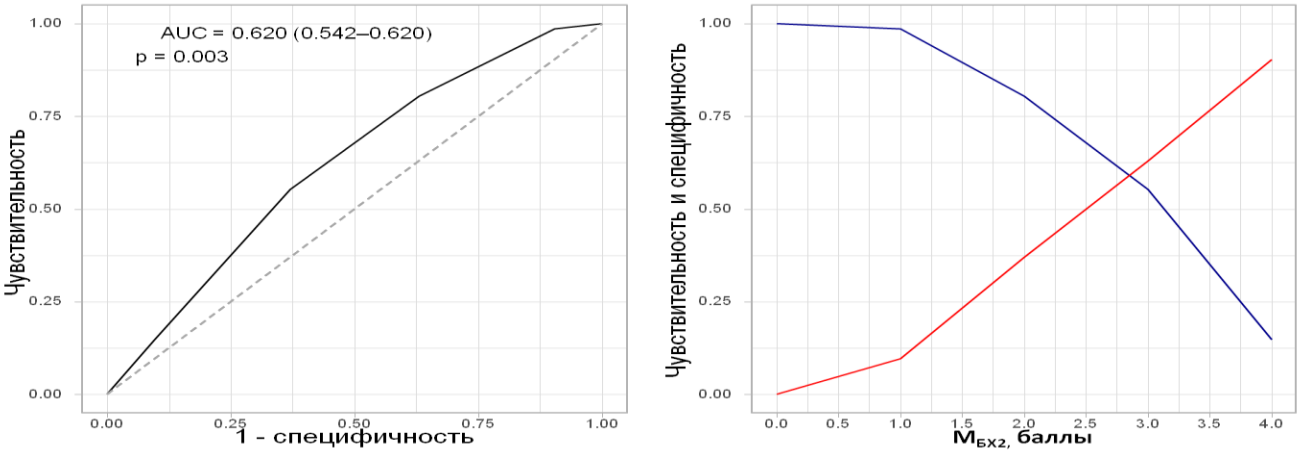


Рис. 4 ROC-анализ для $М_{БХ2}$ с отрезной точкой 3 балла.

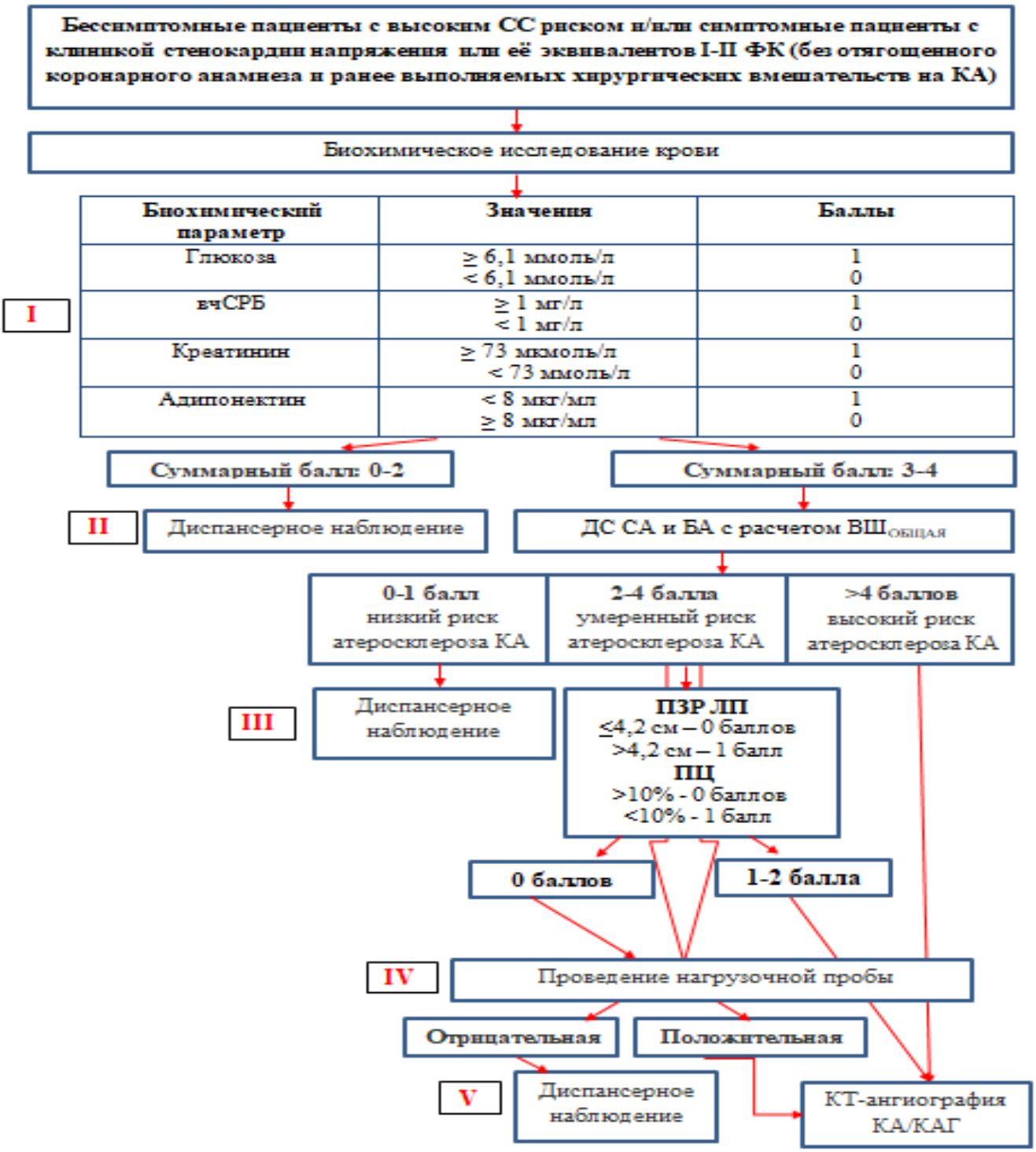
Построение алгоритма неинвазивной оценки атеросклероза КА. На основании анализа совокупности полученных данных разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки коронарного атеросклероза (рисунок 5). В качестве **I ступени** алгоритма представлена $М_{БХ2,}$ которая включает глюкозу, вчСРБ, креатинин, и адипонектин. Пациенты, набравшие на **I ступени** 0-2 балла, направляются на диспансерное наблюдение, а пациенты, набравшие 3-4 балла − на **II ступень** алгоритма. Распределение пациентов исследуемой когорты на **I ступени** показало возможность выявления атеросклероза КА с чувствительностью 55,2% и его исключения со специфичностью 63%. Пациентам, оказавшимся на **II ступени** алгоритма, выполняется ДС СА и БА с расчетом $ВШ_{ОБЩАЯ}$ и интерпретацией ранее описанных результатов по баллам. Пациенты, набравшие 0-1 балл по $ВШ_{ОБЩАЯ}$, направляются на диспансерное

наблюдение; 2-4 балла − на проведение нагрузочной пробы, что соответствует **IV ступени** алгоритма; >4 баллов – на КТ-ангиографию КА или КАГ, что соответствует **V ступени алгоритма.** Распределение пациентов исследуемой когорты на **II ступени** алгоритма повысило чувствительность метода для выявления наличия атеросклероза до 78,5% и специфичность до 77,8%. Однако для усиления дискриминационной мощности алгоритма добавлена **III ступень,** включающая комбинацию УЗ параметров (ПЦ + ПЗР ЛП). Если пациент на **III ступени** набирает 0 баллов, он направляется на проведение пробы с физической нагрузкой, что соответствует **IV ступени алгоритма**. При отрицательном результате нагрузочной пробы пациент продолжает диспансерное наблюдение, при положительном − направляется на проведение КТ-ангиографии или КАГ (**V ступень**). Если пациент на **III ступени** набирает 1-2 балла, он сразу направляется на **V ступень** (вопрос о выборе пробы с физической нагрузкой и методе визуализации КА определяется врачом индивидуально в зависимости от возможностей, рисков, ограничений или противопоказаний к тому или иному исследованию). Прохождение **III ступени** алгоритма позволяет верифицировать и группу пациентов с субклиническим атеросклерозом КА, повысив чувствительность метода до 90,3%.

Анализ представленного алгоритма оценки риска коронарного атеросклероза с последовательным прохождением ступеней показал, что в результате шанс выявления атеросклероза КА любой выраженности увеличивается в 12,2 раз (95% ДИ 5,1-38,0), а выраженного атеросклероза КА в 13,8 раза (95% ДИ 12,3-30,2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате одномоментного исследования с применением мультимаркерного подхода выявлены неинвазивные биомаркеры (инструментальные и биохимические), определяющие риск наличия и степень выраженности атеросклероза КА. Сформирован ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза КА разной выраженности. Каждая ступень алгоритма позволяет дифференцировать пациентов с целью определения дальнейшей тактики их ведения. Предложенный алгоритм доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет оценить степень атеросклеротического поражения коронарного русла и индивидуализировать подход в диагностике атеросклероза КА.



Примечание: ФК – функциональный класс.

Рис. 5 Алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза КА.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что с наличием атеросклероза коронарных артерий ассоциированы значения пробы Целермайера <10% и лодыжечно-плечевого индекса <1,0; с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий – значения пробы Целермайера <10%; с выраженным коронарным поражением – значения пробы Целермайера <10%,

лодыжечно-плечевого индекса <1,0 и переднезаднего размера левого предсердия ≤4,2 см.

2. Многофакторная ультразвуковая модель, включающая значения пробы Целермайера <10% и переднезаднего размера левого предсердия ≤4,2 см, позволяет верифицировать наличие атеросклероза коронарных артерий с чувствительностью 62% и исключать его со специфичностью 58%. При диагностике выраженного коронарного поражения чувствительность многофакторной ультразвуковой модели повышается до 74%, специфичность до 66%.

3. Выявлены ассоциации ультразвуковых характеристик атеросклеротического поражения сонных и бедренных артерий с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза: высоты максимальной атеросклеротической бляшки ($p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно); среднего стеноза артериального бассейна ($p<0,001$ и $p<0,0001$, соответственно); максимального стеноза артериального бассейна – ($p<0,0001$ в обоих случаях); обоснована возможность их использования для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его выраженности.

4. Разработана визуальная шкала общая ($ВШ_{ОБЩАЯ}$), позволяющая по степени атеросклеротического поражения сонных и бедренных артерий оценивать риск наличия атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Значения $ВШ_{ОБЩАЯ}$ ≥2 баллов с чувствительностью 52,1% свидетельствуют о субклиническом атеросклерозе коронарных артерий и со специфичностью 65,8% исключают его. Значения $ВШ_{ОБЩАЯ}$ >4 баллов с чувствительностью 86,1% свидетельствуют о выраженном атеросклерозе КА и со специфичностью 87,5% исключают его.

5. Установлено, что с наличием атеросклероза коронарных артерий ассоциированы повышенные уровни глюкозы ≥6,1 ммоль/л ($p=0,004$), высокочувствительного С-реактивного белка ≥1 мг/л ($p=0,005$), креатинина ≥73 мкмоль/л ($p=0,003$), а также сниженный уровень 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 ($p<0,001$), высокочувствительного С-реактивного белка ≥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 <1,0 ммоль/л у мужчин (p=0,006) и <1,2 ммоль/л у женщин (p=0,002).

6. Многофакторная биохимическая модель, включающая глюкозу, высокочувствительный С-реактивный белок, креатинин и адипонектин, значима как для выявления атеросклероза любой степени (p<0,001), так и детекции выраженного коронарного поражения (p<0,001).

7. Маркерами субклинического коронарного поражения являются эндотелиальная дисфункция (сниженный уровень метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л (p<0,001) и сниженные значения пробы Целермайера <10%) (p<0,0001), а также наличие атеросклеротического поражения сонных и/или бедренных артерий (диапазон 2-4 балла по $ВШ_{ОБЩАЯ}$) (p<0,001).

8. Разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки риска коронарного атеросклероза, который включает биохимические показатели крови на I ступени (глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок, креатинин и адипонектин), $ВШ_{ОБЩАЯ}$ на II ступени, сочетание клинико-инструментальных параметров (проба Целермайера и переднезадний размер левого предсердия) на III ступени и позволяет дискриминировать пациентов с разной степенью коронарного поражения (включая субклиническое). Последовательное прохождение пациентом ступеней алгоритма увеличивает шанс выявления атеросклероза коронарных артерий любой выраженности в 12,2 раза, а выраженного – в 13,8 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий целесообразно оценивать высоту максимальной атеросклеротической бляшки и определять среднюю степень стеноза для расчета визуальной шкалы.

2. Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза с целью дальнейшего рационального выбора методов обследования и тактики ведения целесообразно использовать алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза коронарных артерий, в состав которого входят доступные в практическом здравоохранении лабораторные и ультразвуковые параметры.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus:

1. Гаврилова Н.Е., **Жаткина М.В.**, Метельская В.А., Руденко Б.А., Драпкина О. М. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18. – № 6. – С. 136-141. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-136-141.

2. **Жаткина М.В.,** Гаврилова Н.Е., Макарова Ю.К., Метельская В.А., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19. – №5. – С. 163-169. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2638.

3. Метельская В.А., **Жаткина М.В.,** Гаврилова Н.Е., Яровая Е.Б., Богданова Н.Л., Литинская О.А., Покровская М.С., Драпкина О.М. Валидация комбинированных маркеров наличия и выраженности коронарного атеросклероза. Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – №6. – С. 94-100. doi: 10.17116/profmed20202306194.

4. **Жаткина М.В.**, Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Визуальные шкалы для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. – 2021. – Т. 61. – №4. С. 46-51. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1481.

5. **Жаткина М.В.**, Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Литинская О.А., Богданова Н.Л., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №6. – С. 45-59. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559.

6. Метельская В.А., **Жаткина М.В**., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.Б., Богданова Н.Л., Куценко В.А., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №8. – С. 37-47. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3098.

7. Metelskaya VA, Gavrilova NE, **Zhatkina MV**, Yarovaya EB, Drapkina OM. A Novel Integrated Biomarker for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis, and Its Validation. J Pers Med. – 2022. No.12. – P. 1-10. doi: 10.3390/jpm12020206.

Статья в журнале, входящем только в Перечень ВАК:

8. Гаврилова Н.Е., **Жаткина М.В.** Лодыжечно-плечевой индекс: расширение диагностических возможностей. Кардиология: новости, мнения, обучения. – 2017. – Т. 3. – С. 47-50.

Патент:

9. Гаврилова Н.Е., **Жаткина М.В.,** Метельская В.А., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Патент на изобретение «Способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза с помощью визуальной шкалы» № 274989 от 08.06.2021. Бюллетень №16 от 08.06.2021.

База данных:

10. Гаврилова Н.Е., **Жаткина М.В.,** Метельская В.А., Руденко Б.А., Климушина М.В., Литинская О.А., Гуманова Н.Г., Драпкина О.М. База данных «Комплекс клинико-инструментальных и лабораторных параметров для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза» № 2020620944 от 10.06.2020. Бюллетень №6 от 10.06.2020.

Тезисы:

11. Gavrilova N, Metelskaya V, **Zhatkina M.** Non-coronary atherosclerosis: is it feasible to use it for non-invasive prediction of coronary risk? 86nd EAS Congress Abstracts, Lisbon, Portugal, 05-08.05.2018. Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275. – P. e138.

12. Gavrilova N, Metelskaya V, **Zhatkina M.** How to detect coronary atherosclerosis: an integrated biomarker as a diagnostic tool. 87nd EAS Congress Abstracts, Maastricht, Netherlands, 26-29.05.2019. Atherosclerosis. – 2019. - Vol. 287. – P. e183.

13. Гаврилова Н.Е., **Жаткина М.В.,** Руденко Б.А., Метельская В.А. Возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у пациентов без клинических проявлений коронарной болезни сердца. Российский национальный конгресс кардиологов, г. Екатеринбург, Россия, 24-26.09.2019. Сборник тезисов. – С. 314.

14. **Жаткина М.В.,** Гаврилова Н.Е., Руденко Б.А., Метельская В.А., Яровая Е.Б. Визуальные шкалы как инструмент неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», г. Москва, Россия, 16-18.09.2020. Профилактическая медицина. – 2020. - Т.5. - №2. – С. 16.

15. **Жаткина М.В.,** Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Руденко Б.А. Визуальные шкалы – инструмент неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Образовательный форум «Российские дни сердца», г. Санкт-Петербург, Россия. 22-24.04.2021. Сборник тезисов. – 2021. – С. 99.