

Кочергин Н. А.¹, Кочергина А. М.²,
Хорлампенко А. А.², Ганюков В. И.¹, Шилов А. А.³, Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Российская Федерация

³ ГБУ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация

НЕСТАБИЛЬНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: 12-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>Актуальность</i>	Одной из ключевых задач современной кардиологии является оценка риска острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью разработки мер профилактики и выбора оптимальной стратегии лечения.
<i>Цель</i>	У пациентов со стабильной ИБС при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства выявить нестабильные бляшки в нецелевых коронарных артериях с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и виртуальной гистологии, а также оценить в динамике их морфологию.
<i>Материалы и методы</i>	В проспективное обсервационное когортное исследование включено 58 пациентов со стабильной ИБС. После стентирования целевого сосуда выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые стенозы по данным коронарографии. Всем пациентам через 12 месяцев выполнена коронарография с повторным ВСУЗИ ранее выявленных поражений. Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками.
<i>Результаты</i>	При ВСУЗИ с виртуальной гистологией выявлено 58 поражений у 56 (96,5%) пациентов в нецелевых коронарных артериях. У 2 пациентов поражений в нецелевых коронарных артериях не выявлено. В 12 (20,7%) бляшках было выявлено крупное некротическое ядро с тонкой покрывкой (тонкокапсульная фиброатерома), 6 из них имели дополнительные критерии риска ОКС (стеноз по площади >70% и/или площадь просвета <4 мм ²). За годовой период наблюдения 3 пациента (один из них с уязвимой бляшкой по ВСУЗИ) были госпитализированы с клиникой ОКС. Зарегистрирована 1 кардиальная смерть у пациента с выявленной по ВСУЗИ нестабильной бляшкой. 7 из 12 нестабильных бляшек в динамике через 12 месяцев стабилизировались.
<i>Выводы</i>	1) Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте (20,7%) нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС, которым выполнено стентирование; 2) у двух (16,6%) пациентов с уязвимыми бляшками зарегистрированы конечные точки (смерть и повторная госпитализация) в течение 12 месяцев наблюдения; 3) анализ динамики атеросклеротических бляшек в нецелевых коронарных артериях показал, что более чем в половине случаев (7 из 12) уязвимые бляшки стабилизируются и не приводят к развитию ОКС; 4) бляшки, которые не имеют ВСУЗИ-признаков уязвимости, не склонны к дестабилизации в течение 12 месяцев наблюдения.
<i>Ключевые слова</i>	ВСУЗИ; нестабильная бляшка; тонкокапсульная фиброатерома
<i>Для цитирования</i>	Kochergin N.A., Kochergina A.M., Khorlampenko A.A., Ganyukov V.I., Shilov A.A., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. <i>Kardiologia</i> . 2020;60(2):69–74. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):69–74]
<i>Автор для переписки</i>	Кочергин Никита Александрович. E-mail: nikotwin@mail.ru

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) остается главной причиной летальных исходов [1]. Патогенетическую основу ОКС в большинстве случаев составля-

ет разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии [2]. Одной из важных задач практической кардиологии является разработка способов своевременного выявления этих бляшек с целью профи-

лактики ОКС, выбора оптимальной стратегии лечения и сроков проведения реваскуляризирующих процедур [3]. Однако визуализация таких поражений с помощью коронарной ангиографии не представляется возможной [4].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией позволяет получить представление о морфологии атеросклеротической бляшки [5]. Известно, что наличие крупного некротического ядра с тонкой крышкой является предиктором разрыва бляшки с последующим развитием ОКС [6].

На сегодняшний день опубликованы результаты трех проспективных исследований, доказавших связь нестабильных бляшек, выявленных с помощью виртуальной гистологии ВСУЗИ, с развитием неблагоприятных коронарных событий (PROSPECT [6], VIVA [7] и ATHEROREMO-IVUS [8]). Эти исследования доказали, что наибольшую прогностическую мощност в отношении риска острых коронарных событий имеют бляшки с сочетанием трех ВСУЗИ-признаков: тонкокапсульная фиброатерома (ТКФА), стеноз по площади >70%, минимальный просвет в зоне стеноза <4 мм² [6–8]. В то же время показано, что частота подобных бляшек при проведении ВСУЗИ крайне низкая (6%) [8].

Представленные выше исследования имеют ряд ограничений. В исследование PROSPECT включались пациенты только с ОКС, в исследования VIVA и ATHEROREMO-IVUS включались пациенты как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, что не позволяет полностью экстраполировать их результаты на пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Частота выявления нестабильных бляшек (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятных событий (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA) [9]. В исследовании PROSPECT в структуре конечных точек представлена повторная госпитализация, показания для которой могли быть определены не всегда объективно. В исследовании VIVA в комбинированной конечной точке превалировала повторная реваскуляризация миокарда, при этом не исключена ее связь с индексным вмешательством [8, 9]. Также не все поражения, приведшие к неблагоприятным событиям, были нестабильными по виртуальной гистологии ВСУЗИ (49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA). Контрольное ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов не проводилось. Есть вероятность, что многие первично стабильные бляшки со временем могли дестабилизироваться [8, 9].

Это определяет ряд нерешенных вопросов динамической оценки нестабильных поражений коронарных

артерий, выявления предикторов острых неблагоприятных событий, обусловленных уязвимыми бляшками. В связи с этим целью настоящего исследования явились выявление и оценка в динамике морфологии нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства с помощью ВСУЗИ и виртуальной гистологии.

Материалы и методы

Выполнено проспективное обсервационное когортное исследование, в которое включались пациенты со стабильной ИБС. Из исследования исключались пациенты с ОКС. Всем пациентам выполнено стентирование целевого поражения с последующим ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые стенотические поражения по данным коронарографии. В случае если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенотических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли на другом нецелевом сосуде. Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате iLab (Boston Scientific, USA) с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со стандартной скоростью 0,5 мм/сек. Протокол настоящего исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Анализ виртуальной гистологии проводился в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более. Оценивались минимальная площадь просвета, площадь атеросклеротической бляшки относительно просвета сосуда, морфология бляшки с толщиной крышки. По виртуальной гистологии в структуре атеросклеротической бляшки выделяли 4 составляющих: фиброз, липиды, некротическое ядро и кальциноз. Атеросклеротическая бляшка с крупным некротическим ядром (>40%), прилегающим к просвету коронарной артерии (тонкой крышкой), рассценивалась как нестабильная (ТКФА). К дополнительным критериям риска неблагоприятных коронарных событий также относились минимальный остаточный просвет <4 мм² и площадь бляшки >70% от просвета сосуда.

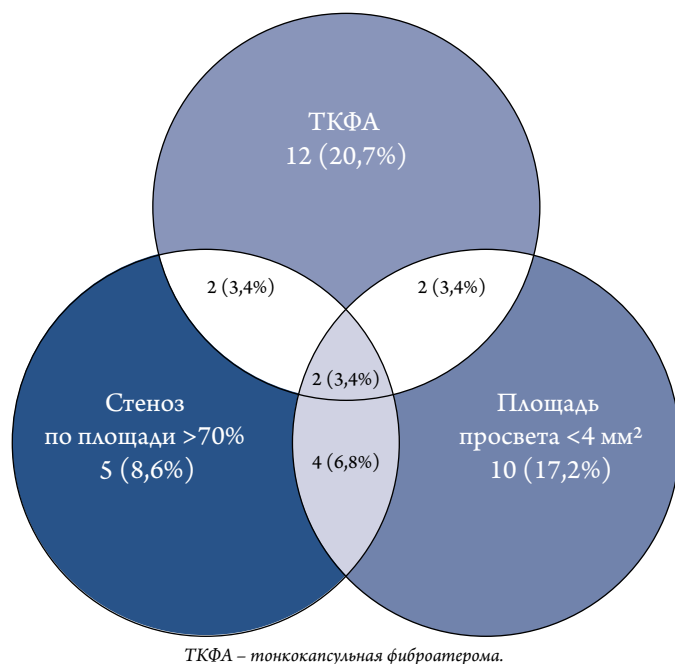
Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками. Через 12 месяцев пациентам выполнены контрольная коронарография с повторным анализом ВСУЗИ с виртуальной гистоло-

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты

Характеристика	n=58	
	Абс.	%
Возраст, лет	60,4±6,6	–
Мужской пол	38	65,5
Избыточная масса тела	53	91,4
Курение	11	18,9
Гиперхолестеринемия	37	63,8
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4±11,5	–
Гипертоническая болезнь	58	100
Сахарный диабет 2 типа	16	27,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	27	46,5
Инсульт в анамнезе	3	5,2
Стенокардия:		
• I ФК	11	19,0
• II ФК	35	60,3
• III ФК	12	20,7
Поражения коронарных артерий по ВСУЗИ:		
• ПНА	21	36,2
• ОА	13	22,4
• ПКА	24	41,4
Успех индексного вмешательства	56	96,5
Госпитальные осложнения стентирования	0	0

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование;
ФК – функциональный класс; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Рисунок 1. Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией



гией ранее выявленных поражений в нецелевой коронарной артерии.

Подробный анализ исследуемой когорты и индексных вмешательств представлен ранее [10]. В исследование было включено 58 пациентов. Клинико-анамнестическая и ангиографическая характеристики исследуемой выборки представлены в таблице 1. Все пациенты

в период наблюдения принимали антиагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc.). Использовались как параметрические (в случае нормального распределения), так и непараметрические критерии (в случае отличного от нормального распределения). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$).

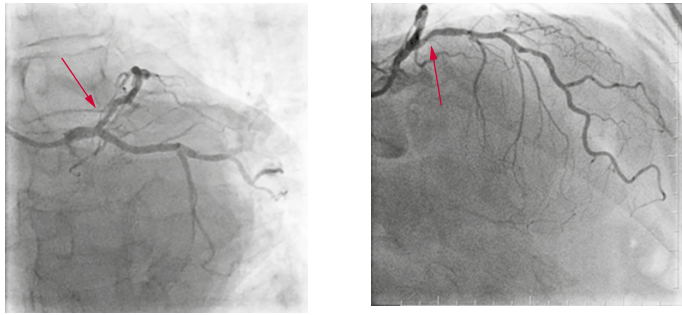
Результаты

Аналізу ВСУЗИ были подвергнуты 64 нецелевые коронарные артерии у 58 пациентов. Было выявлено 58 стенозов в 56 коронарных артериях у 56 (96,5%) пациентов. У двух (3,5%) пациентов по данным ВСУЗИ поражений в нецелевых коронарных артериях не выявлено. У двух пациентов в одной нецелевой коронарной артерии выявлено сразу два поражения. 12 (20,7%) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой крышкой – ТКФА. 5 (8,6%) поражений стенозировали просвет сосуда более чем на 70% по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью остаточного просвета <4 мм²), 10 (17,2%) поражений имели минимальную площадь просвета <4 мм².

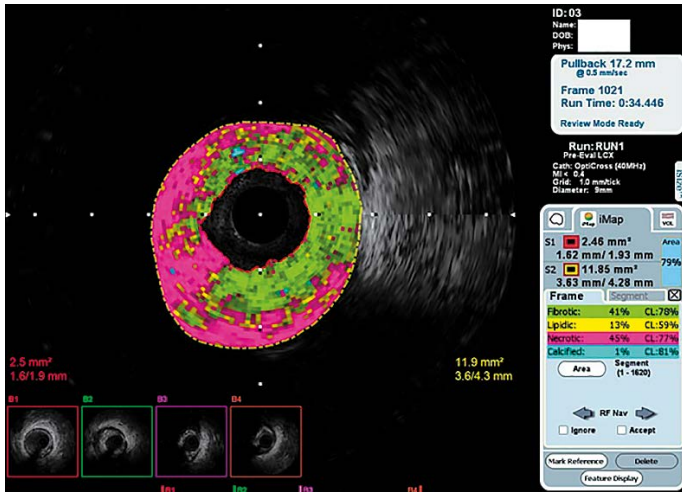
Из 12 уязвимых бляшек 2 (3,4%) поражения стенозировали просвет артерии >70% по площади, 2 (3,4%) поражения сочетались с минимальной площадью просвета <4 мм², 2 (3,4%) поражения имели все три критерия риска неблагоприятного коронарного события (ТКФА, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²) (рис. 1). Пациенты с нестабильными бляшками по сравнению с больными без таковых не имели статистически значимых различий в отношении частоты факторов кардиоваскулярного риска [10].

За 12-месячный период наблюдения 3 пациента были госпитализированы в стационар с клиникой ОКС. Только у одного из них ранее была выявлена ТКФА с минимальной площадью просвета 3,91 мм² и стенозом по площади 65%. На контрольной коронарографии у данного пациента ангиографически значимых поражений не выявлено (ранее имплантированный стент без признаков тромбоза или рестеноза), поэтому вмешательство не выполнялось. В двух других случаях ОКС был обусловлен прогрессированием исходно стабильных исследуемых поражений в нецелевых коронарных артериях, в которых выполнялось ВСУЗИ. Вероятной причиной ОКС могла послужить дестабилизация

Рисунок 2. Нестабильная бляшка у пациента с летальным исходом



Ангиографически незначимый стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (указан стрелкой).



Тонкокапсулярная фиброатерома на ВСУЗИ.

ранее стабильных бляшек. Обоим пациентам выполнено повторное стентирование симптом-связанных сосудов. Таким образом, только одна госпитализация по поводу ОКС была связана с исходным наличием уязвимой бляшки.

В течение года наблюдения зарегистрирована одна кардиальная смерть у пациента, имеющего уязвимую бляшку в передней нисходящей артерии с тремя критериями риска развития острого коронарного события: ТКФА, минимальная площадь просвета 2,46 мм², площадь стеноза 79% (рис.2). На секции был выявлен трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, обусловленный тромбозом проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Тромбоза стента, имплантированного при индексном вмешательстве в правую коронарную артерию, не выявлено. Все конечные точки за 12-месячный период наблюдения представлены в таблице 2.

Всем выжившим пациентам через 12 месяцев выполнена контрольная коронарография с повторным ВСУЗИ с виртуальной гистологией ранее выявленного поражения в нецелевой коронарной артерии. У 7 пациентов с ТКФА (58,3% от всех пациентов с нестабильными бляшками) в динамике произошла стабилизация атеросклеротической бляшки в виде утолщения фиброзной

Таблица 2. Конечные точки через 12 месяцев наблюдения

Конечные точки	n=12
Смерть, n (%)	1 (8,3)
Госпитализация при ОКС, n (%)	1 (8,3)
Инфаркт миокарда, n (%)	0
Повторная реваскуляризация, n (%)	0

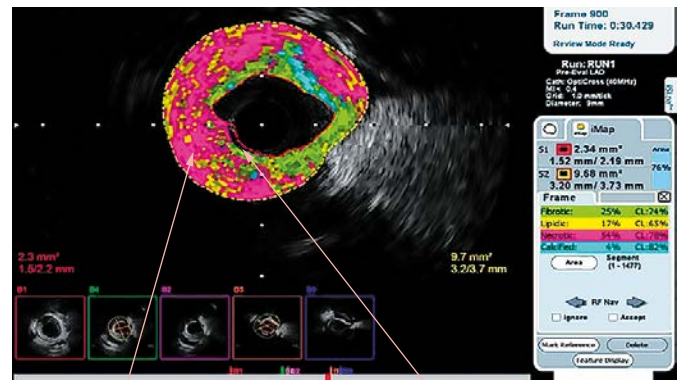
ОКС – острый коронарный синдром.

Таблица 3. ВСУЗИ-динамика бляшек

Критерий	Исходно	Через 12 месяцев
ТКФА, n	12	5
Стеноз по площади >70%, n	9	10
Площадь просвета <4 мм ² , n	18	19
Стабильные бляшки, n	46	51*

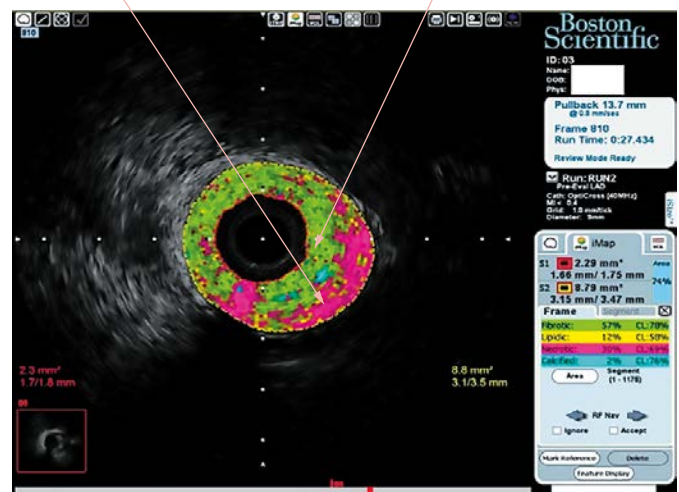
* – у двух пациентов исследуемые бляшки были застентированы при их повторной госпитализации с ОКС. ТКФА – тонкокапсулярная фиброатерома; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 3. Стабилизация атеросклеротической бляшки



Некротическое ядро

Фиброзная капсула



Вверху – тонкокапсулярная фиброатерома (исходно); внизу – стабилизация бляшки за счет уменьшения некротического ядра и утолщения фиброзной капсулы (контроль через 12 месяцев).

покрышки (рис. 3). 5 оставшихся уязвимых бляшек через 12 месяцев остались без существенной динамики. Ни у одного пациента с исходно стабильными поражениями на контрольном ВСУЗИ не выявлено дестабилизации коронарных бляшек. У двух пациентов со стабильными бляшками появились дополнительные критерии риска ОКС (в одном случае – стеноз по площади >70%, в другом – площадь просвета <4 мм²). В большинстве случаев по данным контрольной ВСУЗИ с виртуальной гистологией через 12 месяцев выраженной динамики по морфологии стабильных бляшек не выявлено (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено выявлению нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях с помощью ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной ИБС, динамической оценке их морфологии через 12 месяцев и анализу их влияния на развитие острых коронарных событий. Роль уязвимой бляшки в развитии атеротромбоза и патогенезе острых коронарных катастроф ясна. Вместе с тем, очевидна недостаточность сведений о поведении нестабильных бляшек в динамике и их непосредственном вкладе в реализацию ОКС. С учетом достигнутого успеха в отношении ведения пациентов с ОКС, большие усилия направлены на разработку способов стратификации риска неблагоприятного течения ИБС. Перспективными видятся выявление гемодинамически незначимых бляшек с признаками нестабильности и последующее проспективное наблюдение за этими пациентами, регистрация неблагоприятных кардиоваскулярных событий и определение независимого вклада различных клинических и лабораторных факторов в их реализацию.

Исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной коронарной артерии позволяет прогнозировать риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 1 года [8]. В исследуемой когорте у каждого пятого (20,7%) пациента в нецелевой коронарной артерии выявлена ТКФА, что реже, чем в проведенных исследованиях (22% в PROSPECT [6], 60,2% в VIVA [7]). Эта разница объясняется исключением из исследования пациентов с ОКС, так как известно, что данное состояние может приводить к дестабилизации симптом-несвязанных поражений [11]. При этом половина выявленных уязвимых бляшек имели дополнительные критерии риска неблагоприятного коронарного события (стеноз по площади >70% и/или минимальный просвет <4 мм²).

В проведенном исследовании только у двух пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками

зарегистрированы конечные точки (смерть и госпитализация по поводу ОКС). Результаты нашего исследования подтверждают данные, полученные в других исследованиях [6, 7], о несоответствии наличия нестабильных бляшек риску неблагоприятных коронарных событий (20,7% против 3,3% соответственно).

Динамический анализ морфологии коронарных поражений показал, что исходно стабильные бляшки не склонны к дестабилизации. Несмотря на это, два пациента с исходно стабильными бляшками были повторно госпитализированы с ОКС. На коронарографии было выявлено прогрессирование исследуемых поражений. Контрольного ВСУЗИ с виртуальной гистологией симптом-связанных поражений перед их стентированием не выполнялось. Поэтому нельзя исключить дестабилизацию исследуемых бляшек как причину развития ОКС. Напротив, уязвимые бляшки в большинстве случаев стабилизируются и не приводят к развитию острого коронарного события. Причины стабилизации уязвимой бляшки или отсутствия ОКС при ее наличии требуют дополнительного изучения. Возможно, причиной такой благоприятной динамической ВСУЗИ-картины является оптимальная медикаментозная терапия, принимаемая исследуемыми пациентами.

Выводы

1. Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте (20,7%) нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС, которым выполнено стентирование.
2. У двух пациентов (16,6%) с уязвимыми бляшками зарегистрированы конечные точки (смерть и повторная госпитализация) в течение 12 месяцев наблюдения.
3. Анализ динамики атеросклеротических бляшек в нецелевых коронарных артериях показал, что более чем в половине случаев (7 из 12) уязвимые бляшки стабилизируются и не приводят к развитию острого коронарного события.
4. Бляшки, которые не имеют ВСУЗИ-признаков уязвимости, не склонны к дестабилизации в течение 12 месяцев наблюдения.

Работа выполнена в рамках

поискового-научного исследования

«Обоснование выбора методов внутрисосудистой диагностики коронарного русла у пациентов с ИБС».

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.02.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kochergin N.A., Kochergina A.M. Intravascular Ultrasound Studies and the Vulnerable Atherosclerotic Plaque (Literature Review). *Medical Visualization*. 2017;21(4):82–7. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Внутрисосудистый ультразвук как метод выявления нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2017;21(4):82–7]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-82-87
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
- Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Ezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients with Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. *Kardiologiya*. 2015;55(7): 5–13. [Russian: Тагиева Н. Р., Шахнович Р. М., Миронов В. М., Ежов М. В., Матчин Ю. Г., Митрошкин М. Г. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология*. 2015;55(7):5-13]
- Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J et al. Clinical Progression of Incidental, Asymptomatic Lesions Discovered During Culprit Vessel Coronary Intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000150335.01285.12
- García-García H, Mintz G, Lerman A, Vince G, Margolis P, van Es G-A et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177–89. DOI: 10.4244/EI-JVSI2A29
- Kaul S, Diamond GA. Improved Prospects for IVUS in Identifying Vulnerable Plaques? *JACC Cardiovascular Imaging*. 2012; 5 (3 Suppl):S106–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.02.001
- Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Denstem CG et al. Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(8):894–901. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.05.005
- Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):639–47. DOI: 10.1093/eurheartj/eh484
- Sinclair H, Veerasamy M, Bourantas C, Egred M, Nair A, Calvert PA et al. The Role of Virtual Histology Intravascular Ultrasound in the Identification of Coronary Artery Plaque Vulnerability in Acute Coronary Syndromes: *Cardiology in Review*. 2016;24(6):303–9. DOI: 10.1097/CRD.000000000000100
- Kochergin N. A., Kochergina A. M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):65–71. [Russian: Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И., Барбараш О. Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(3):65-71]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358