

## Диагностическое и прогностическое значение выявления коронарного кальциноза на доклинической стадии ишемической болезни сердца

В.Е. Синицын, И.Г. Фомина, М.В. Писарев, Н.В. Гагарина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Diagnostic and prognostic role of coronary calcification in subclinical coronary heart disease

V.E. Sinitsyn, I.G. Fomina, M.V. Pisarev, N.V. Gagarina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

---

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смертности в развитых странах. Заболевание диагностируется на стадии клинических симптомов его осложнений, поэтому для профилактических мероприятий необходимы раннее выявление факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых катастроф и их комплексная оценка. Предсказательная точность оценки ФР повышается с привлечением инструментальных методов, в т.ч. пробы с физической нагрузкой. Помимо оценки Фремингемского профиля риска ССЗ, используют определение коронарного кальциноза (КК) — маркера наличия атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах, с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии (ЭЛКТ). КК имеет диагностическое и прогностическое значения. Степень КК коррелирует с количеством и выраженностью атеросклеротических бляшек, в то время как низкий кальциевый индекс связан с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для снижения заболеваемости и смертности, связанных с ишемической болезнью сердца, следует улучшить выявление пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на бессимптомной стадии заболевания. Ранней диагностике атеросклероза коронарных артерий служит не только комплексная оценка традиционных ФР, но и определение КК методом ЭЛКТ.

**Ключевые слова:** Ишемическая болезнь сердца, доклиническая стадия, коронарный кальциноз, атеросклероз.

Atherosclerosis and related cardiovascular disease (CVD) remain the principal cause of mortality in developed countries. Disease is diagnosed at the stage of its complications' clinical manifestation; therefore, effective prevention requires early diagnostics and complex assessment of risk factors (RF) for cardiovascular events. Prognostic value of RF assessment is increased by the use of instrumental methods, including exercise stress tests. Besides Framingham risk scale, electron emission computer tomography (EECT) is used for revealing coronary calcification (CC), a coronary atherosclerosis marker. CC has an important diagnostic and prognostic value. Its severity correlates with the number and size of atherosclerotic plaques; at the same time, low calcium index is an evidence of low cardiovascular complication risk. To decrease coronary heart disease morbidity and mortality, identifying patients with high cardiovascular risk at subclinical stages of disease is essential. Early diagnostics of coronary atherosclerosis requires complex assessment of traditional risk factors as well as CC, with EECT method.

**Key words:** Coronary heart disease, subclinical stage, coronary calcification, atherosclerosis.

---

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (095) 246 75 18, 245 45 32

e-mail: pisarev@smtp.ru

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), — ведущие причины смертности и инвалидности в развитых странах. В США на долю ССЗ приходится более 40% смертей — более 500 тыс. смертельных исходов в год [32]. Несмотря на прогресс в профилактике ИБС, у 30–40% пациентов острые сердечно-сосудистые катастрофы, такие как внезапная сердечная смерть (ВСС) или обширный инфаркт миокарда (ИМ), становятся первыми проявлениями болезни [33,72]. В последние годы вырос интерес к определению подгрупп пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений на доклинической стадии.

Доступным методом определения риска является алгоритм, разработанный на основании результатов Фремингемского исследования — одного из самых крупных, когортных, проспективных исследований в истории медицины, выявившего факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых катастроф. Под ФР современная эпидемиология предлагает понимать ряд факторов внешней и внутренней среды, которые связаны с большим риском развития заболевания по данным проспективных, популяционных исследований, и устранение или коррекция которых приводит к снижению риска возникновения болезни или предупреждению развития ее осложнений. При наличии атеросклеротического процесса ФР, действуя через различные механизмы, могут приводить к повреждению эндотелия, образованию и развитию бляшки и тромба [28]. Оценка ФР, изученных в Фремингемском исследовании — курение, артериальная гипертензия (АГ), возраст, сахарный диабет (СД), повышение общего холестерина (ОХС) в крови, дислиппротеинемия (ДЛП), и получивших название «традиционных», легла в основу Фремингемского индекса риска [77]. На основании указанного индекса пациентов разделяли на лиц с низкой, средней и высокой вероятностью ИБС. Хотя Фремингемское исследование подтвердило связь между повышенным уровнем ОХС и смертностью от ИБС, почти половина летальных исходов, связанных с ИБС, происходит у пациентов с нормальным уровнем ОХС [67]. С учетом поправки на другие ФР, только 27% сердечно-сосудистых событий у мужчин и 34% у женщин обусловлены повышением ОХС >200 мг/дл [77]. Таким образом, для каждого пациента в отдельности ФР не могут рассматриваться надежными прогностическими показателями развития ИБС. Комплексная оценка ФР обладает более высокой предсказательной ценностью, но относительно небольшими чувствительностью и специфичностью. Предсказательная точность оценки ФР несколько повышается с привлечением инструментальных методов: определение лодыжечно-плечевого индекса артериального давления (АД), толщины комплекса «интима-медиа» с помощью ультразвукового ис-

следования сонных артерий, учет данных электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследований [40,60].

Проба с физической нагрузкой (ФН) — распространенный скрининговый метод для диагностики атеросклероза коронарных артерий в отсутствие клинической симптоматики; он позволяет обнаружить ИБС при повышенной ФН уже на стадии ухудшения коронарного кровотока, связанного с окклюзирующим поражением коронарной артерии. Чувствительность и специфичность этого метода для прогнозирования коронарных событий, нередко развивающихся в области бляшки, которая не ограничивает кровоток, низкие. По данным ряда проспективных исследований, наиболее крупное из которых было SHWS (Seattle Heart Watch Study) [12,13,26,45], большинство сердечно-сосудистых событий развивается у пациентов с отрицательными результатами пробы с ФН.

Золотым стандартом оценки степени выраженности коронарного атеросклероза и возможного прогноза заболевания является коронарная ангиография (КАГ). Этот метод позволяет количественно и качественно охарактеризовать степень стеноза коронарных артерий. По результатам КАГ выделяют больных с поражением одного, двух или трех основных эпикардиальных сосудов [66]. В ранних клинических исследованиях было высказано предположение о том, что на основании количества пораженных артерий можно провести стратификацию риска пациентов: чем больше это количество, тем более вероятно развитие сердечно-сосудистых осложнений [4]. Однако последующие исследования не подтвердили эту гипотезу. Патологоанатомические исследования показали, что у пациентов с КАГ признаками поражения одного сосуда на самом деле наблюдается диффузный атеросклероз практически всех сегментов коронарных артерий [9,31,73]. Более того, известно, что на ранних этапах атеросклероза наблюдается компенсаторное увеличение диаметра сосуда [30], поэтому до того, как появится сужение просвета, диагностируемое ангиографически, в сосуде уже может иметь место выраженный атеросклеротический процесс. Существуют также технические ограничения, связанные с КАГ: КАГ диагностика стеноза базируется на сравнении просвета сосуда с просветом ближайшего «нормального» сегмента, хотя большинство таких сегментов у больных ИБС на самом деле уже поражены атеросклерозом. Mintz GS, et al. 1995 [48] при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружили, что лишь 6,8% ангиографически нормальных сегментов не были поражены атеросклерозом. Долговременные проспективные исследования также не смогли доказать, что количество выявленных при КАГ стенозов является прогностическим. Наиболее надежным прогностическим фактором у больных ИБС и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) служит фракция

выброса (ФВ) ЛЖ, которая не зависит от количества стенозированных сосудов [21]. По результатам исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) [35], 7-летняя выживаемость больных с КАГ признаками поражения трех коронарных сосудов и нормальной ФВ ЛЖ не отличалась от таковой у больных с «незначительными признаками» заболевания, т.е. отсутствием выраженного коронарного атеросклероза.

В настоящее время существует мнение, что, используя степень выраженности стеноза или морфологию бляшки, невозможно предсказать, какая именно бляшка станет «виновницей» развития ИМ [5]. Хотя выраженный стеноз и является ФР развития острого тромбоза сосуда, в большинстве случаев местом развития последнего, приводящего к ИМ, является нестенозирующая бляшка в коронарной артерии, обладающая специфическими свойствами, так называемая «уязвимая» бляшка, склонная к разрыву [6,29,41]. Внезапное образование окклюзирующего тромба в сосудах с минимально выраженным стенозом с большей вероятностью приводит к обширному ИМ или ВСС в связи с отсутствием хорошо развитых коллатералей [25,56]. К сожалению, даже с использованием современных диагностических методов идентификация «уязвимой» бляшки крайне затруднена. В связи с этим большое внимание уделяется новым диагностическим методам, способным если не обнаружить «уязвимую» бляшку, то более точно выявить пациентов с высоким риском развития коронарных событий.

Альтернативные методы определения сердечно-сосудистого риска предполагают использование неинвазивных визуализирующих методов, таких как электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которые могут определять наличие коронарного кальциноза, являющегося высокоспецифичным маркером атеросклеротического поражения коронарных сосудов на доклинической стадии заболевания [76]. Ранняя диагностика ИБС у пациентов с известными ФР помогает в выработке превентивной терапевтической стратегии, а постоянный контроль за этими ФР может привести к замедлению развития гемодинамически значимого поражения и снижению смертности от ССЗ.

Морфологическим субстратом ИБС служит атеросклеротическая бляшка, приводящая к стенозированию просвета коронарных артерий [1], развитию тромбоза и некротических изменений миокарда. Атеросклеротический процесс начинается задолго до появления первых клинических симптомов заболевания. По данным аутопсий молодых солдат, погибших на войне в Корее [24] и Вьетнаме [46], было отмечено наличие атеросклеротического процесса, порой достаточно выраженного, у молодых людей. Исследования PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis of the ante-mortem coronary angiogram and the post-mortem in Youth) [55]

и Bogalusa Heart Study [10] показали, что традиционные ФР связаны с ранним развитием атеросклероза у детей и молодых людей. Согласно результатам этих работ, наличие бессимптомного атеросклероза в юном возрасте является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшей жизни [38]. Исследования пациентов, умерших от острого ИМ или ВСС показали, что, скорее, распространенность коронарного атеросклероза, а не выраженность стеноза коронарных артерий, связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений и летальным исходом [57,58].

В 1961 г Blankenhorn DH [11], исследовавший 3500 сегментов коронарных артерий в 76 препаратах, показал, что кальциноз коронарных артерий всегда ассоциируется с наличием атеросклеротической бляшки в области интимы и различной степенью сужения просвета сосуда. Позднее в гистологических работах это было многократно подтверждено [22,27,43,74]. В настоящее время принято считать, что кальцификация является частью естественного течения атерогенеза. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен, наблюдающихся во втором десятилетии жизни [68]. С прогрессированием атеросклеротической бляшки растет доля кальция, поскольку происходит кальцификация пузырьков матрикса в результате гибели фиброцитов [36] и гладкомышечных клеток (ГМК) [69].

Доказано [20], что атеросклеротическая кальцификация является активным регулируемым процессом, сходным с остеогенезом и отличным от пассивной метастатической минерализации; вызывается она нарушением баланса между прокальциевыми и антикальциевыми регуляторными субстанциями [37]. В частности, начальными структурами кальцификации в кости и хряще являются пузырьки матрикса. Подобные структуры были обнаружены и в местах обызвествления артерий [70]. Предполагается, что источником образования таких структур служат клетки, подвергшиеся апоптозу, который рассматривают как естественный механизм гибели клеток. В результате апоптоза и клеточной фрагментации образуются апоптотические тельца, которые обычно стремительно подвергаются фагоцитозу. Существует предположение, что в атеросклеротических бляшках этот процесс протекает не полностью [37]. В некоторых областях атеросклеротической бляшки — бесклеточном липидном ядре, фагоцитоз может быть затруднен в связи с наличием окисленных липидов, которые конкурируют с апоптотическими тельцами за связывание с фагоцитами. Данные о роли апоптоза в развитии кальцификации *in vitro* возможно указывают на то, что апоптоз стимулирует или запускает процесс кальцификации. Определенное значение придается также остеопонтину, фосфорилированному гликопротеину с высоким сродством к гидроксипапатиту, который участвует в регуляции сосудистой

кальцификации [50]. При атеросклерозе экспрессия генов остеопонтина повышена, среди стимулов его продукции ГМК называют фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ангиотензин II и тромбоцитарный фактор роста [64]. Уровни указанных факторов при атеросклеротическом процессе повышаются.

Роль минерализации в патогенезе коронарных бляшек окончательно не выяснена. Предполагают, что кальциноз коронарных артерий служит своеобразным адаптивным механизмом, укрепляя атеросклеротическую бляшку, склонную к разрывам [75]. Повреждение фиброзной покрышки бляшки часто является причиной ИМ. Тонкая фиброзная покрышка и большое липидное ядро увеличивают напряжение бляшки и ведут к ее повреждению. Факторы, способствующие разрыву, включают повышенное биомеханическое напряжение и размягчение матрикса фиброзной покрышки протеолитическими ферментами [39]. Несмотря на то, что кальциноз коронарных артерий ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания, его влияние на биомеханическое напряжение бляшки неясно. Некоторые биомеханические данные подтверждают, что кальцинированные зоны реже ассоциируются с местами разрыва [17]. Данные относительно стабильности кальцинированных повреждений были подтверждены внутрисосудистым ультразвуковым исследованием [47]. Таким образом, кальциноз может отразить способность артериальной стенки самостоятельно стабилизироваться, значительно уменьшая риск разрыва бляшки.

Однако, известно, что кальциноз является маркером выраженности атеросклероза, поэтому кальцификация отдельных участков может не определять степень стабильности этих поражений. С другой стороны, в исследованиях Rumberger JA, et al. 1995 [59] и Sangiorgi G, et al. 1998 [61] было подчеркнуто, что общая площадь кальцинатов коронарных артерий имеет значимую линейную корреляцию с общей площадью атеросклеротических бляшек как в отдельной коронарной артерии, так и в коронарном бассейне в целом. По данным университета Луизианы [68], наибольшая частота и выраженность всех типов атеросклеротических поражений наблюдаются у мужчин старше 40 лет; атеросклероз является значимой причиной смертности в изучаемой группе; поражения коронарных артерий могут развиваться в довольно ранние сроки, примерно на 20 лет раньше клинических признаков заболеваний. С развитием высокоточных неинвазивных методов исследования появилась возможность провести корреляцию между локализацией и количеством коронарного кальция и степенью (в %) стенозирования в той же анатомической зоне. По данным Burke AP, et al. 2001 [15], имеет место тесная корреляция между количеством кальция и тяжестью стенозов, определенной как сумма наибольших сужений просвета в каждой из главных

коронарных артерий. Отмечена статистически значимая зависимость между общей площадью бляшки и площадью кальцинированных участков. Mautner GC, et al. 1994 [42] наблюдали при ЭЛКТ, что кальцинаты имеют 93% коронарных артерий хотя бы с одним стенозом  $>75\%$ , тогда как кальциевые депозиты содержатся только в 20% артерий со стенозами  $<50\%$  и лишь 4% артерий со стенозами  $<25\%$ . По данным Agatston AS, et al. 1990 [3], коронарный кальциноз присутствует у 100% молодых лиц с клиникой ИБС и у 25% лиц с отсутствием симптомов ИБС, а у более пожилых лиц кальциноз диагностируется в 100% и 74% случаев соответственно.

По данным проспективного исследования с участием 3895 пациентов без клинической симптоматики ИБС из групп высокого риска развития атеросклероза, при сравнении результатов ЭЛКТ коронарных артерий и однофотонной позитронно-эмиссионной томографии (СПЕКТ) в сочетании с тредмил-тестом обнаружено, что уровень коронарного кальциноза тесно коррелирует со степенью безболевого ишемии миокарда и является предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф [77].

Из опубликованных данных можно сделать вывод о том, что коронарный кальциноз является надежным маркером наличия ИБС как на бессимптомной стадии, так и на стадии клинических проявлений.

Определенный интерес представляют сведения о генетических аспектах коронарного кальциноза. Согласно исследованию ECAC (Epidemiology of Coronary Artery Calcification), с учетом поправки на традиционные ФР, более 40% случаев вариабельности выраженности коронарного кальциноза у пациентов со сходными характеристиками без клинической симптоматики ИБС обусловлено генетическими причинами [52]. Среди генов-кандидатов, отвечающих за развитие коронарного кальциноза, называют ген ангиотензин-превращающего фермента (I/D полиморфизм) [53], ген аполипопротеина E [34], ген E-селектина (полиморфизм S128R) [23].

Основным методом диагностики коронарного кальциноза в настоящее время является ЭЛКТ — разновидность рентгеновской КТ, в которой в качестве источника электронов используется «электронная пушка» (небольшой линейный ускоритель), позволяющая добиться очень высокого временного разрешения. Этому важному условию способствует также отсутствие движущейся системы «трубка—детекторы», которая имеется у обычного компьютерного томографа. Лучевая нагрузка при ЭЛКТ меньше, чем при других разновидностях КТ — спиральной и мультиспиральной [44]. Временная разрешающая способность ЭЛКТ при исследовании движущихся объектов остается самой высокой, что позволяет избежать большого количества артефактов при исследовании. Исследование проводится с проспективной синхронизацией с ЭКГ. Кальцинаты коронарных артерий визуализируются из-за

их высокой плотности по отношению к крови и окружающим тканям. Программное обеспечение томографа позволяет определять величину и плотность кальцифицированного участка. Применяется стандартизированная количественная система измерений коронарного кальциноза, основанная на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцинатов, разработанная Agatston AS, et al. 1990 [3]. Результаты анализа степени кальциноза выражаются величиной кальциевого индекса (КИ), который определяется путем умножения площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Соответственно, чем выше КИ, тем больше суммарная площадь кальцинированных атеросклеротических бляшек. По чувствительности (более 90%) данный метод сравним с КАГ, специфичность его достигает 70-80%, положительная и отрицательная доказательная ценность в среднем составляют 80-90% [2,14,18].

Скрининг с помощью ЭЛКТ пациентов без симптомов ИБС постепенно занимает свое место среди методов неинвазивной оценки выраженности атеросклероза и предсказания риска развития сердечно-сосудистых событий. Ранее Detrano RC, et al. 1999 [19] в исследовании с участием 1196 пациентов пожилого возраста (в среднем 66 лет), показали, что Фремингемский индекс риска и ЭЛКТ имеют одинаковую точность для прогноза возможности развития ИБС. Однако в исследовании использовались протокол сканирования с шагом 6 мм, в отличие от общепринятых 3 мм и очень жесткие критерии определения участка кальциноза. Более поздний анализ той же когорты больных выявил, что КИ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий [51]. Сравнивались предикторные возможности КИ и уровня С-реактивного белка (СРБ). Было показано, что относительный риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличился в 4,9 раза с достоверным повышением статистического терция КИ ( $p=0,005$ ), в то время как для СРБ дополнительной независимой предикторной ценности доказано не было.

Arad Y, et al. 1996 [7] наблюдали 1173 пациентов (средний возраст  $53 \pm 11$  лет) без симптомов ИБС на момент обследования на протяжении 19 мес. Величина КИ имела высокую предсказательную ценность для прогноза развития коронарных событий. При КИ, равном 100, 160 и 680 ед., ЭЛКТ имела чувствительность 89%, 89%, 53% и специфичность 77%, 82%, 95% соответственно. Отрицательная предсказательная ценность была выше, чем 99%; риск развития эпизода возрастал от 22,2 до 35,6 ( $p<0,00001$ ) при изменении КИ от 100 до 680 ед. В дальнейшем эта работа была продолжена с описанием результатов 3,6-летнего наблюдения за этими пациентами [8]. Было показано, что увеличение риска развития коронарных событий составляет до 20,2 раз при исходном КИ  $>160$  ед.

Secchi A, et al. 1997 [62] приводят результаты 32-месячного наблюдения 326 пожилых лиц (средний возраст  $66 \pm 8$  лет) без симптомов ИБС, которым была выполнена ЭЛКТ. Авторы продемонстрировали статистически значимое возрастание количества коронарных эпизодов при КИ, превышающем значение медианы, а особенно — 75-й процентиля. Риск возникновения событий у пациентов с уровнем КИ в 4 квартили (18 событий) по сравнению с 1 квартилью (3 события) был определен как 7,5. В недавно опубликованном, проспективном, когортном исследовании 10377 пациентов без симптомов ССЗ продемонстрировано, что степень коронарного кальциноза является независимым предиктором смертности от всех причин ( $p<0,001$ ) [65]. Относительный риск смертельного исхода составлял 1,64, 1,74, 2,54 и 4,03 для КИ 11-100, 101-400, 401-1000 и  $>1000$  соответственно. Авторы пришли к выводу, что возрастание риска не зависит от стандартных ФР и является независимым предикторным параметром.

Необходимо отметить, что прогностическое значение КИ зависит от возрастных и половых различий. КИ в 200 ед. является индикатором выраженного атеросклероза у 30-летней женщины, тогда как такая же величина КИ у мужчины  $>70$  лет может отражать естественный процесс течения атеросклероза, не требующий дальнейших диагностических или лечебных вмешательств. Поскольку определение риска является составной частью применения и потенциальной пользы терапии, использование норм КИ, стандартизованных по возрасту и полу, может быть более полезным, чем абсолютные значения КИ [49].

С точки зрения прогноза важно анализировать не только данные о коронарных событиях, но и сведения о прогрессировании и регрессировании коронарного атеросклероза. Waters D, et al. 1993 [74] показали, что прогрессирование коронарного атеросклероза — сильный, независимый, предсказательный фактор будущих коронарных событий. Имеются результаты двух исследований, в которых оценивали влияние прогрессирования коронарного кальциноза на возникновение сердечно-сосудистых событий. В первой работе [54] 269 пациентов без симптомов ИБС наблюдались в течение 2,5 лет. За период наблюдения зарегистрировано 22 коронарных эпизода: смерть, ИМ, реваскуляризация миокарда. При этом 20 событий произошли у пациентов со значительным увеличением КИ, 2 — у пациентов со стабильным течением заболевания. Разница между группами была статистически высоко достоверна ( $p<0,001$ ). Во втором исследовании [63] участвовали 225 бессимптомных пациентов (средний возраст 61 год) с умеренным и высоким риском развития ИБС и КИ  $>20$  ед. Всем обследованным была дважды выполнена ЭЛКТ со средним интервалом в 3 года. За этот период зарегистрировано 30 сердечно-сосудистых событий у 23 пациентов: 8 ИМ, 4 МИ, 13 процедур баллонной ангиопластики и 5 операций коронарного шунтирова-

ния. У этих пациентов имел место рост среднего КИ на 35% в год, что значительно больше увеличения этого показателя у пациентов без симптомов — 22% ( $p=0,04$ ). У пациентов с отсутствием изменений КИ не отмечено ни одного коронарного эпизода. По данным многофакторного анализа, относительный риск коронарных событий для пациентов со значимым ростом КИ почти в 18 раз выше, чем для лиц без значимого роста КИ. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что прогрессирование атеросклеротических бляшек тесно коррелирует с частотой сердечно-сосудистых событий.

До недавних пор лишь патологоанатом мог достоверно оценить состояние коронарных артерий пациента. С появлением неинвазивной, высокоточной, радиологической диагностической методики — ЭЛКТ, такая оценка стала доступна врачам-клиницистам. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что коронарный кальциноз имеет диагностическое и прогностическое значе-

ния, позволяет прогнозировать течение болезни. Степень коронарного кальциноза коррелирует с количеством и выраженностью атеросклеротических бляшек, в то время как низкий КИ свидетельствует о низком риске развития сердечно-сосудистых осложнений. По некоторым данным [16] заболеваемость и смертность в связи с ИБС могут быть снижены на 30-50% при своевременной модификации ФР: отказе от курения, изменении малоподвижного образа жизни, и начале приема лекарственных препаратов — липид-снижающих средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), аспирина,  $\beta$ -блокаторов. Для достижения этой цели следует улучшить процесс выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на бессимптомной стадии заболевания. Ранней диагностике атеросклероза коронарных артерий служит не только комплексная оценка традиционных ФР, но и определение коронарного кальциноза с помощью ЭЛКТ.

## Литература

1. Аничков Н.Н. Сосуды. Частная патанатомия. Под ред. Абрикосова А.Н. Москва «Медгиз» 1947; 2: 262-558.
2. Гагарина Н.В. Использование количественной оценки кальциноза коронарных артерий с помощью электронно-лучевой томографии в диагностике ИБС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
3. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. JACC 1990; 15: 827-32.
4. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized coronary artery surgery study. Circulation 1990; 82: 1629-46.
5. Ambrose J, Tannenbaum M, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. JACC 1988; 12: 56-62.
6. Ambrose JA, Winter SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. JACC 1986; 7: 472-8.
7. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam CT of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation 1996; 93: 1951-3.
8. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron-beam CT. JACC 2000; 36:1253-60.
9. Arnett EN, Isner JM, Redwood CR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. Ann Intern Med 1979; 91: 350-6.
10. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6.
11. Blankenhorn D.H. Coronary arterial calcification: a review. Am J Med Sci 1961; 242: 41-9.
12. Bruce RA, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. JACC 1983; 2: 565-73.
13. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men: five years' experience of the Seattle Heart Watch Study. Am J Cardiol 1980; 46:371-8.
14. Budoff MJ, Shavelle DM, Lament DH, et al. Usefulness of EBCT scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. JACC 1998; 32: 1173-8.
15. Burke AP, Weber OK, Kolodgie FD, et al. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. Herz 2001; 26: 239-44.
16. Callister TQ, Raggi P. Electron beam tomography for early detection of coronary artery disease. In: Harrison's Advances in Cardiology. McGraw Hill 2003; 226-34.
17. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. Circulation 1993; 87: 1179-87.
18. Detrano R, Hsiai T, Wang S, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary arteriography. JACC 1996; 27: 285-90.
19. Detrano RC, Wong ND, Doherty T. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. Circulation 1999; 99: 2633-8.
20. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: A new perspective on an old problem. Calcif Tissue Int 1994; 54: 224-30.
21. Edmond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 1994; 90: 2645-57.
22. Eggen DA, Strong JP, McGill HC. Coronary calcification: relationship to clinically significant coronary lesions

- and race, sex and topographic distribution. *Circulation* 1965; 32: 948-55.
23. Ellsworth D, Bielak L, Turner S, et al. Gender- and age-dependent relationships between the e-selectin S128R polymorphism and coronary artery calcification. *J Mol Med* 2001; 79: 390-8.
  24. Enos WF Jr, Beyer JC, Holmes RM. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *JAMA* 1955; 158: 912-4.
  25. Epstein SE. The influence of stenosis severity on coronary collateral development and the importance of collaterals in maintaining left ventricular function during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1988; 61: 866-8.
  26. Erikssen J, Thaulow E. Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Roskamm H, editor. *Silent myocardial ischemia*. Berlin, Springer-Verlag 1984:154-64.
  27. Frink RJ, Achor RWP, Brown AL, et al. Significance of calcification of the coronary arteries. *Am J Cardiol* 1970; 26: 241-7.
  28. Fuster V. Mechanism leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
  29. Girod D, Li JM, Urban P, et al. Relation of the site of myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
  30. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
  31. Grodin CM, Dyrda I, Pasternac A, et al. Discrepancies between cineangiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-9.
  32. Heart and stroke facts. Dallas, Texas: American Heart Association 1998; 3-4.
  33. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *JACC* 1985; 5: 141B-9.
  34. Kardia S, Haviland M, Ferrell R, et al. The relationship between risk factor levels and presence of coronary artery calcification is dependent on apolipoprotein E genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 427-35.
  35. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, et al. Seven-year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *JACC* 1986; 7: 479-83.
  36. Kim MK. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc* 1976; 35: 156-62.
  37. Koch MM, DeMeyer GRY, Muhring J. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307-15.
  38. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92: 720-6.
  39. Lee RT. Atherosclerotic lesion mechanics versus biology. *Z Kardiol* 2000; 89(Suppl. 2): 80-4.
  40. Levy D, Garrison RJ, Savage PP, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern Med* 1989; 72: 813-22.
  41. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
  42. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 192: 619-23.
  43. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974; 36: 499-506.
  44. McCollough CH, Zink FE, Morin RL. Radiation dosimetry for electron-beam CT. *Radiology* 1994; 192: 637-42.
  45. McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, et al. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984; 70: 547-51.
  46. McNamara JJ, Morot MA, Shemple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216: 1185-7.
  47. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease: a statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995; 91: 1959-65.
  48. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *JACC* 1995; 25: 1479-85.
  49. Mitchell TL, Pippin JJ, Devers SM, et al. Age- and sex-based nomograms from coronary artery calcium scores as determined by electron beam CT. *Am J Cardiol* 2001; 87: 4553-6.
  50. O'Brien ER, Gavin MR, Stewart DK, et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle cell, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1648-56.
  51. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography, coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in non-diabetic individuals. *Circulation* 2002; 106: 2077-83.
  52. Peyser P, Bielak L, Chu J, et al. Heritability of coronary artery calcium quantity measured by electron-beam computed tomography in asymptomatic adults. *Circulation* 2002; 106: 304-9.
  53. Pfohl M, Athanasiadis A, Koch M, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with coronary artery plaque calcification as assessed by intravascular ultrasound. *JACC* 1998; 31: 987-91.
  54. Raggi P, Callister TQ, Nicholas J. Cardiac events in patients with progression of coronary calcification on EBCT. *Radiology* 1999; 213: 351.
  55. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis of the ante mortem coronary angiogram and the post-mortem in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264: 3018-24.
  56. Rentrop KP, Thornton JC, Frederick F, et al. Coronary collateral flow in humans: determinants and protective potential as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988; 61: 677-84.

57. Roberts WC, Jones AA. Quantification of coronary arterial narrowing at necropsy in acute myocardial infarction: analysis and comparison of findings in 27 patients and 22 control subjects. *Circulation* 1980; 61: 786-90.
58. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979; 44: 39-45.
59. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick L., et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62.
60. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
61. Sangiorgi G, Rumberger J, Severson A. Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *JACC* 1998; 31: 126-33.
62. Secci A, Wong N, Tang W, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events. Comparison of two protocols. *Circulation* 1997; 96: 1122-9.
63. Shah AS, Sorochinsky B, Mao SS, et al. Cardiac events and progression of coronary calcium score using EBT. *Circulation* 2000; 102: 604-9.
64. Shanahan CM, Cary NRB, Metcalfe JC, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 93: 2393-402.
65. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-33.
66. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-8.
67. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
68. Strong JP, McGill HC. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962; 40: 37-49.
69. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis. I: human studies. *J Exp Pathol* 1986; 2: 261-73.
70. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172: 173-7.
71. Thallow E, Erikssen J, Sandvik L. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 629-33.
72. Vladaver Z, French R, van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of the ante mortem coronary angiogram and the post-mortem specimen. *Circulation* 1973; 47: 162-8.
73. Warburton RK, Tampas JP, Soule AB, et al. Coronary artery calcification: its relationship to coronary artery stenosis and myocardial infarction. *Radiology* 1968; 91: 109-15.
74. Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87: 1067-75.
75. Wexler L, Brundage B, Grouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. *Circulation* 1996; 94: 1175-92.
76. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-47.
77. Zuo-Xiang He, Hedrick T, Pratt C, et al. Severity of coronary artery calcification by electron-beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51.

Поступила 16/04-2004