https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Журавлев К. Н.[1], Васильева Е. Ю.[3], Синицын В. Е.[2], Шпектор А. В.[3]

Кальциноз коронарных артерий является характерным признаком коронарного атеросклероза, который часто выявляется при компьютерной томографии органов грудной клетки. Стандартизованным методом оценки коронарного кальциноза является кальциевый индекс (КИ) по методу Агатстона. Полуколичественная оценка коронарного кальция с электрокардиографической синхронизацией считается сильным прогностическим фактором возникновения коронарных событий у асимптомных пациентов. Нулевой КИ может служить как наиболее сильный негативный фактор риска развития сердечно-сосудистых событий в течение 10-15 лет. Согласно международным рекомендациям КИ следует использовать у пациентов промежуточного риска и низкого риска с сердечно-сосудистым семейным анамнезом, а также у диабетиков старше 40 лет. Целью данного обзора является обобщение современных данных о клиническом значении КИ с учетом результатов международных многоцентровых исследований, современных международных рекомендаций и дальнейших перспектив по более широкому применению исследования в кардиологической практике.

Ключевые слова: кальциевый индекс, индекс коронарного кальция, кальциноз коронарных артерий, низкодозная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; [2]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; [3]ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Журавлев К. Н.* — врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-1733-267X, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории атеротромбоза, кафедра кардиологии, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Шпектор А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6190-6808.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kir232@mail.ru

АБ — атеросклеротическая бляшка, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, Ед.Х — единица Хаунсфилда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИ — кальциевый индекс, КМБ — костный морфогенетический белок, КТ — компьютерная томография, ЛКА — левая коронарная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОА — огибающая артерия, ОГК — органы грудной клетки, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФШР — Фремингемская шкала риска, ХОБЛ — хроническая ишемическая болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография, ACC/AHA — American College of Cardiology/ American Heart Association, ASCVD — Arteriosclerotic Cardiovascular Disease, CAC-DRS — Coronary Artery Calcium Data and Reporting System, EISNER — исследование Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research, ESC — European Society of Cardiology, HNR — исследование Heinz Nixdorf Recall Study, MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, ROBINSCA — исследование Risk or Benefit IN Screening for Cardiovascular Disease, SCCT — Society of Cardiovascular Computed Tomography.

Рукопись получена 04.11.2019
Рецензия получена 14.11.2019
Принята к публикации 15.11.2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Журавлев К. Н., Васильева Е. Ю., Синицын В. Е., Шпектор А. В. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):153–161
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161

Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis

Zhuravlev K. N.[1], Vasilieva E. Yu.[3], Sinitsyn V. E.[2], Spector A. V.[3]

Coronary artery calcification (CAC) is characteristic of coronary atherosclerosis, which is often detected by chest computed tomography. The standardized method for assessing CAC is the calcium score (CS) using the Agatston scoring system. A semi-quantitative ECG-synchronized assessment of coronary calcium score is considered a strong prognostic factor for coronary events in asymptomatic patients. Zero CS can serve as the strongest unfavorable risk factor for cardiovascular events in 10-15 years. According to international guidelines, CS should be used in patients of intermediate and low risks with a family history of cardiovascular diseases, as well as in patients with diabetes older than 40 years. The aim of this review was to summarize current data on the clinical significance of CS taking into account the results of international multicenter studies, current international guidelines and further prospects for its wider use in cardiology practice.

Key words: calcium score, coronary calcium score, coronary artery calcification, low-dose computed tomography, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; [2]Moscow State University, Moscow; [3]Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Zhuravlev K. N. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Vasilieva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Spector A. V. ORCID: 0000-0001-6190-6808.

Received: 04.11.2019 **Revision Received:** 14.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Zhuravlev K. N., Vasilieva E. Yu., Sinitsyn V. E., Spector A. V. Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):153–161. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161

Кальциноз коронарных артерий является характерным биомаркером атеросклеротического поражения и достаточно часто выявляется при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Стандартизованным методом оценки кальциноза коронарных артерий является кальциевый индекс (КИ), который прост для выполнения, не требует в/в введения контрастного препарата и не имеет противопоказаний. Атеросклероз является основной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС), но несмотря на высокую смертность и степень инвалидизации единый скрининговый инструмент для выявления субклинически значимого атеросклероза еще не разработан и не принят повсеместно. КИ позволяет значительно улучшить стратификацию групп риска развития ИБС и более четко идентифицировать пациентов с высоким риском развития коронарных событий [1].

Целью данного обзора является обобщение современных данных о клиническом значении КИ с учетом результатов международных многоцентровых исследований, современных международных рекомендаций и дальнейших перспектив по более широкому применению исследования в кардиологической практике.

Морфогенез обызвествления атеросклеротической бляшки

Морфологическим субстратом ИБС служит атеросклеротическая бляшка (АБ), приводящая к стенозированию просвета коронарных артерий, развитию тромбоза и некротических изменений миокарда.

Процесс обызвествления при атеросклерозе начинается уже во втором десятилетии жизни, сразу после формирования жировых полосок, и при микроскопии выявляется в виде небольших скоплений кристаллов [2].

Фосфат кальция (гидроксиапатит, $Ca_3[-PO_4]_2 \times Ca[OH]_2$), 40% веса которого составляет кальций, образуется в пораженных коронарных артериях по механизму, аналогичному механизму активного формирования кости или ее ремоделированию [2]. В целом, результаты исследований подтверждают идею о том, что атеросклеротическое обызвествление бляшек — это не пассивная адсорбция кальция, а организованный и регулируемый процесс, во многом сходный с процессом костеобразования. Благодаря электронной микроскопии была подтверждена теория, согласно которой гидроксиапатит образуется в везикулах, которые высвобождаются из клеток артериальной стенки, аналогично тому, как матричные везикулы высвобождаются из хондроцитов при формировании костной ткани, а матричные везикулы и апоптозные тела, оставшиеся от погибших пенистых и гладкомышечных клеток, служат местами отложений кальция.

Bostrom K, et al. [3] первыми идентифицировали костный морфогенетический белок-2а, являющийся фактором остеобластной дифференцировки клеток в кальцинированной АБ человека. Клетки, культивированные из сосудистой стенки, образовывали депозиты кальция, подобные тем, которые образуются в культурах костных клеток, и реагировали на трансформирующий фактор роста β. Стали известны другие белки из группы костных морфогенетических белков (КМБ) КМБ2 и КМБ4, которые являются остеогенными факторами дифференциации в атеросклеротически обызвествленных стенках сосудов [4]. Относительно недавно были обнаружены генетические детерминанты кальцификации артериальной стенки [5]. Доказано существование определенных типов микроРНК (miRs), которые регулируют процесс кальциноза в гладкомышечных клетках на генетическом уровне, а также участвуют в обызвествлении стенок сосудов, регулируя функции других клеток [6, 7]. Существует несколько типов miRs (miR-125b, miR-133 и miR-204), которые регулируют процессы обызвествления гладкомышечных клеток.

Роль кальция в стабилизации АБ. Роль минерализации в патогенезе и судьбе АБ противоречива. Считается, что обызвествление АБ способствует ее укреплению, чтобы предотвратить разрыв. Кальцинированные и фиброзные изменения стенок являются достаточно прочными, а биомеханические данные свидетельствуют о том, что обызвествленные участки бляшек редко оказываются в местах ее разрыва [8]. Стабильность кальцинированных поражений была доказана *in vivo* с помощью внутрисосудистого ультразвука. Например, если на бляшке образуется кальцинированная покрышка, то она становится примерно в пять раз плотнее нормальной стенки сосуда и очень устойчива к разрыву. Однако в краткосрочной перспективе это может привести к увеличению натяжения на участке между плотной покрышкой и соседней интимой, и именно здесь, на границе между кальцинированным и некальцифицированным атеросклеротическим поражением, часто возникает разрыв [9]. Хотя расслойка стенки, которая возникает при ангиопластике, не является моделью разрушения АБ, локальный кальциноз, как правило, является основной причиной диссекции после растяжения стенки артерии и может влиять на длину и выраженность диссекции. Одна из теорий заключается в том, что при обширном обызвествлении и фиброзе сосуда эти слабые стороны могут быть устранены, а риск разрыва, соответственно, уменьшается [10]. Авторы предполагают, что бляшка оказывается менее склонной к разрыву только при обширной кальцификации стенки, тогда как ранняя или промежуточная стадии кальцификации могут фактически повысить уязвимость АБ. Это объясняет, почему кальциноз сам по себе не является идеальным

Таблица 1

Риск коронарных событий в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий

Кальциевый индекс	Большие коронарные события			Любые коронарные события		
	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% ДИ)	p	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% ДИ)	p
0	8/3409	1,00		15/3409	1,00	
1-100	25/1728	3,89	<0,001	39/1728	3,61	<0,001
101-300	24/752	7,08	<0,001	41/752	7,73	<0,001
>300	32/833	6,84	<0,001	67/833	9,67	<0,001

прогностическим показателем риска разрыва бляшек в гетерогенных популяциях [10].

Кальциевый индекс. В 1990г Agatston AS, et al. предложили стандартизованный метод оценки кальциноза коронарных артерий, названный его именем [11]. Изначально кальциевый индекс оценивался с помощью электронно-лучевой томографии, однако мультиспиральная КТ (МСКТ) постепенно заменила устаревший метод и сейчас является методом выбора для оценки кальциноза коронарных артерий.

Показатель рассчитывается на изображениях как сумма площади включений кальция плотностью выше 130 ед.Х. (единиц Хаунсфилда), умноженная на фактор плотности. Фактор плотности зависит от максимального показателя плотности в зоне интереса: фактор 1 130-199 ед.Х., фактор 2 200-299 ед.Х., фактор 3 300-399 ед.Х., фактор 4 >400 ед.Х. Толщина среза, как правило, составляет 3 мм. Таким образом, участки с наибольшей плотностью имеют наибольший фактор плотности, что приводит к высокому КИ. Показатель может варьировать из-за артефактов свечения, которые могут завышать значения у маленьких по размеру кальцинатов. Поэтому важно соблюдать методику по ширине срезов и интервалам между срезами.

С 2004г начали проводиться исследования, доказывающие сильную прогностическую ценность КИ по сравнению с традиционными факторами риска. В 2005г исследование St. Francis Heart Study одним из первых показало значимую разницу в риске сердечно-сосудистых заболеваний, сравнивая пациентов с КИ>400 и пациентов с КИ=0, а также показало улучшение площади под кривой AUC с 0,69 до 0,79 при добавлении КИ к Фремингемской шкале риска (ФШР).

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [12] авторы изучали коронарный кальций как предиктор коронарных событий в четырех этнических группах. Исследование было выполнено проспективно на выборке из 6814 мужчин и женщин в возрасте 45-54 лет. Было показано, что кальциноз коронарных артерий чаще встречается у мужчин, а “нулевой” КИ — у женщин (у 62% женщин). Дополнительно это исследование одним из первых на большой выборке показало, что оценка КИ является сильным предиктором ИБС и обеспечивает прогностическую информацию вне зависимости от других факторов риска (табл. 1).

На основании исследования MESA был разработан интернет-сайт (http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx), на котором можно произвести расчет перцентилей, введя данные о пациенте: КИ по Агатстону, возраст, пол и этническая принадлежность.

Существуют исследования, которые подтвердили возможность пересмотра классических групп риска по ФШР после проведения КИ. При этом группа риска, куда изначально относился пациент, менялась на более низкую или более высокую. Одно из таких исследований — RECALL study, Heinz Nixdorf Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle опубликовано в 2010г [13]. В нем приняло участие 4487 бессимптомных пациентов в возрасте 45-75 лет со средним сроком наблюдения 5 лет (5,1±0,3 года).

Были получены следующие результаты. Во-первых, в очередной раз статистически доказано, что с увеличением КИ растет риск развития коронарных событий. Например, в группе с КИ 100-399 средняя частота событий была приблизительно в 5 раз выше, чем у пациентов с КИ=0, а в группе с КИ>400 — в 10 раз выше. Во-вторых, доказана возможность реклассификации традиционных групп риска по результатам КИ. Например, в группе высокого риска по ФШР (>20%) реальная 10-летняя частота событий у пациентов с КИ<100 и 100-399 составила 4 и 11%, соответственно. Это позволяет их отнести в низкую и промежуточную группы риска по коронарным событиям. А в группе промежуточного риска по ФШР (10-20%) 10-летняя частота событий у пациентов с КИ<100 и 100-399 составила 3 и 6%, соответственно. Это также позволяет реклассифицировать данные группы пациентов в более низкую категорию риска (рис. 1).

Исследование Rotterdam [14] показало, что КИ улучшает классификацию риска ИБС у пожилых людей. Исследование включало 2028 бессимптомных участников (возраст 69,6±6,2 года). В течение среднего времени наблюдения 9,2 года произошло 135 тяжелых коронарных событий. Пациенты были клас-

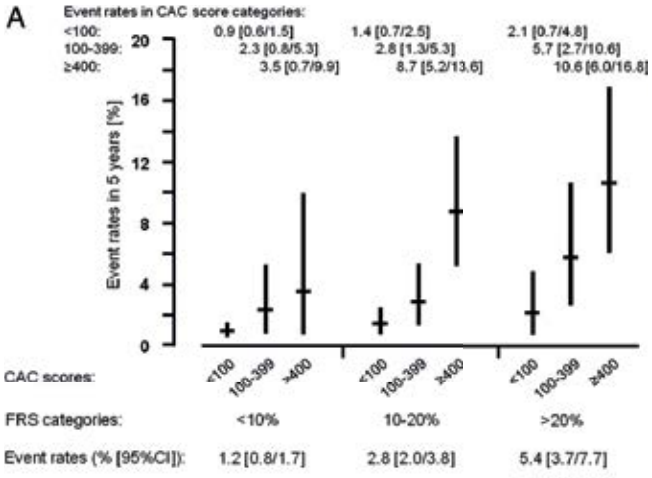

Рис. 1. Реклассификация групп риска по значениям КИ (Erbel R, et al. J Am Coll Cardiol. 2010).

сифицированы на низкие (<10%), промежуточные (от 10% до 20%) и высокие (>20%) 10-летние категории коронарного риска, основанные на модели риска ФШР. Однако было доказано, что такой инструмент, как КИ, может быть использован для более точного отнесения пациентов в ту или иную группу риска. Наиболее часто реклассификация проводилась для лиц, первоначально отнесенных к промежуточному риску по ФШР: из 451 пациента промежуточного риска 134 (30%) было отнесено в низкую группу риска, а 101 (22%) в высокую. Таким образом, у более чем половины пациентов группа риска была пересмотрена в более высокую или низкую категорию. В группе низкого риска 12% были реклассифицированы в промежуточную (11%) и высокую (1%) группы. В группе высокого риска 34% пациентов были реклассифицированы в промежуточную (29%) и низкую (5%) группы риска.

Интересным свойством оценки кальция является его высокая отрицательная прогностическая ценность. Различные исследования показали, что бессимптомные пациенты с нулевым уровнем КИ имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе. В большом ретроспективном обзоре был исследован КИ у 44052 пациентов: частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с КИ=0 составила только 0,52% в течение 5,6 лет наблюдения [15]. С точки зрения первичного профилактического скрининга нулевой показатель КИ остается, возможно, единственным самым мощным “негативным фактором риска”. Выявление нулевого КИ может быть иметь потенциальное экономическое значение при соответствующем использовании.

Прогрессирование кальциноза коронарных артерий

С помощью КИ можно проследить степень прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. При анализе результатов исследования MESA увеличение значений КИ произошло у 5756 пациентов со средним интервалом в 2,4 года между двумя сканированиями [16]. Значение КИ увеличивалось примерно на 20-25% в год, а у 20% пациентов с КИ=0 в течение 4-5 лет появился кальциноз коронарных артерий (КИ>0). Также было отмечено, что прогрессирование кальциноза зависит как от исходных значений КИ, так и от других факторов.

В исследовании HNR оценивалась частота возникновения кальциноза коронарных артерий в течение 5 лет в группах мужчин и женщин, у которых КИ был равен 0 при первом обследовании. Вероятность возникновения кальциноза в течение 5 лет неуклонно возрастала с возрастом, с вероятностью в 23% у мужчин 45-49 лет и до 67% у мужчин 70-74 лет. У женщин вероятность была меньше: 15% в возрасте 45-49 лет и 43% в возрасте 70-74 лет [17]. Прогрессирование КИ было связано с более высоким риском инфаркта миокарда и смертности от всех причин.

Лучший прогноз по ИБС был выявлен для пациентов с “двойным нулевым КИ”, то есть КИ=0 как при первом исследовании, так и через 5 лет. В данном случае 10-летний риск возникновения ИБС составляет только 1,4%. Таким образом, повторное исследование КИ через 5 лет по-видимому имеет дополнительную прогностическую ценность [18].

КИ и назначение липидснижающей терапии

Согласно текущим рекомендациям по лечению повышенного уровня холестерина, по данным США, примерно половина взрослого населения для первичной профилактики атеросклероза имеет право на терапию статинами (58 млн взрослых, что на 13 млн больше по сравнению с предыдущими рекомендациями) [19]. Это приводит к разумным опасениям относительно чрезмерного использования статинов. Неоднократно высказывались предположения о разработке методов повышения точности оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым сужая область использования статинов.

В этом контексте КИ является не только высокоспецифическим маркером атеросклероза, но и эффективным инструментом для реклассификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Кальциноз коронарных артерий отсутствует не только у бессимптомных лиц (до 50% среди бессимптомного взрослого населения США) [12], но и среди пациентов с высоким прогностическим риском на основе традиционных факторов риска (например, до 33% лиц с 3 факторами риска имеют КИ=0) [19]. Нулевой показатель КИ прогнозирует очень низкую 10-летнюю частоту коронарных событий: от 1,5% до 3,0% у симптомных пациентов и до 0,52% у бессимптомных пациентов, независимо от других факторов риска. Это ставит под вопрос целесообраз-

ность назначения превентивной статиновой терапии данной категории пациентов на протяжении 10-15 лет.

Nasir K, et al. [20] провели анализ влияния значений КИ на выбор групп пациентов для назначения статинов согласно рекомендациям ACC/AHA cholesterol treatment guidelines 2013. Оказалось, что у пациентов с КИ=0, которые находились в группе 10-летнего риска ASCVD между 5% и 7,5%, частота событий составила только 1,5%, а у пациентов с КИ>0 частота событий оказалась >7,5% (т.е. выше рекомендованного порога назначения статинов). Аналогичным образом, у пациентов с 10-летним риском ASCVD между 7,5% и 20%, КИ=0 был связан с частотой событий на уровне 4,5%, т.е. ниже порога в 7,5% для назначения статинов. Благодаря этому исследованию the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) рекомендует рассматривать КИ как дополнительный фактор для принятия решения о назначении статинов у пациентов 40-75 лет со средним 10-летним риском ASCVD от 5% до 20% [21].

В настоящее время в Европе стартовало большое рандомизированное исследование ROBINSCA (Risk or Benefit IN Screening for Cardiovascular Disease), в котором планируется достичь размера выборки в 33 тыс. пациентов. Затем методом случайного распределения 1:1:1 будет выделено три группы: группа наблюдения (без вмешательств), профилактическое лечение на основе отнесения к группе риска (назначение статинов на основе значения шкалы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE ⩾10%) и профилактическое лечение на основе КИ (стандартная медицинская помощь для КИ<100, назначение статинов для КИ 100-399 и назначение статинов в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для КИ⩾400). Это исследование уже стартовало и должно завершиться примерно в 2022г.

КИ может также иметь значение в решении о назначении ежедневного профилактического приема аспирина. Miedema MD, et al. [22] изучили потенциальную пользу приема аспирина у 4229 пациентов при анализе результатов MESA. Этот анализ показал, что прогнозируемый вред от применения аспирина будет больше при КИ=0 (число кровотечений превышает число предотвращенных случаев ASCVD), но преимуществом от приема аспирина, независимо от факторов риска, обладают пациенты с КИ>100. Эти данные также были использованы в рекомендациях SCCT для рассмотрения начала терапии аспирином у всех пациентов с КИ>100 [21].

Влияние КИ на поведение пациента

Реклассификация сердечно-сосудистого риска с помощью любого теста, включая КИ, приведет к клиническому результату, только если это окажет влияние на поведение пациента или врача. В исследовании EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) [23] 2137 добровольцев были рандомизированы на группы, которым проводилось исследование КИ и которым не проводилось исследование. Через 4 года наблюдения было выявлено, что у пациентов группы с КИ оказались более благоприятными изменения артериального давления, уровня липопротеидов низкой плотности и окружности талии, а также более низкие показатели риска по ФШР, по сравнению с другой группой. Расходы на медицинское обслуживание в группе с КИ были аналогичны расходам в группе без КИ, при этом сниженные затраты у пациентов с КИ=0 компенсировались увеличением расходов у пациентов с КИ⩾400.

В метаанализе 6 исследований, включающих 11256 пациентов, со средним периодом наблюдения от 1,6 до 6 лет, Gupta A, et al. [24] показали, что у пациентов с КИ>0 значительно выше шансы для начала приема аспирина, начала и продолжения приема гиполипидемических препаратов, начала приема антигипертензивных препаратов, увеличения физических нагрузок и изменения диеты, чем у пациентов с КИ=0. Результаты сохранялись даже после коррекции по демографическим факторам и сердечно-сосудистым факторам риска.

КИ в международных рекомендациях

Официальное признание значимости КИ произошло в 2010г с его включением в руководство ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults и присвоением ему 2А класса рекомендаций. Согласно документу, КИ рекомендуется использовать у асимптомных пациентов промежуточного риска ИБС (10-20% 10-летнего риска по ФШР) и у всех пациентов с диабетом старше 40 лет.

Критерии 2010г Appropriate Use Criteria (пересмотрены в 2013г) указывают на использование кальциевого индекса у пациентов промежуточного риска и у пациентов низкого риска с отягощенным семейным анамнезом. Далее в 2013г авторы рекомендаций ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk предположили, что КИ, вероятно, является самым эффективным инструментом оценки риска у пациентов с промежуточным риском [25], и оставило класс рекомендаций 2Б, для пациентов, у которых затруднительно оценить риск или однозначно принять решение о назначении статинов. Также в 2013г ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults указывает на то, что повышенный показатель КИ (⩾300) может быть “дополнительным фактором” (класс 2Б) для принятия решения о лечении гиперлипидемии [26]. В 2016г European Society of

Таблица 2

Рекомендации по применению КИ

Рекомендации	Группа пациентов	Класс рекомендаций
2010 ACC/AHA Risk Guidelines	10-20% промежуточный риск Диабетики >40 лет 6-10% низкий — промежуточный риск	IIa IIa IIb
2010 Appropriate Use Criteria (пересмотрены в 2013)	10-20% промежуточный риск Низкий риск с семейным сердечно-сосудистым анамнезом Высокий риск Низкий риск	Обосновано Обосновано Сомнительно Не обосновано
2013 ACC/AHA Cholesterol and Risk Guidelines	Неопределенный риск после использования традиционных методов стратификации	IIb
2016 ESC Cardiovascular Disease Prevention Guideline	Группа риска в пределах 5-10% по шкале SCORE (КИ может рассматриваться как модификатор риска)	IIb
2017 expert consensus statement from the SCCT	Пациенты 40-75 лет с 5-20% 10-летним риском ASCVD Пациенты 40-75 лет с <5% риском и с отягощенным семейным анамнезом	

Таблица 3

Шкала CAC-DRS

По шкале Агатстона		
	Са индекс	Риск
CAC-DRS 0	0	Очень низкий
CAC-DRS 1	1-99	Умеренный риск
CAC-DRS 2	100-299	Умеренно повышенный риск
CAC-DRS 3	>300	Средний или выраженный риск
Визуальная оценка		
	Са индекс	Риск
CAC-DRS 0	0	Очень низкий
CAC-DRS 1	1	Умеренный риск
CAC-DRS 2	2	Умеренно повышенный риск
CAC-DRS 3	3	Средний или выраженный риск

Примечание: примеры применения шкалы CAC-DRS:

Шкала Агатстона = **A** Количество пораженных артерий = **N**

1. CAC 0	CAC-DRS A0
2. CAC 1-99 в стволе ЛКА, ПНА и ОА	CAC-DRS A1/N3
3. CAC 100-299 в ПНА, ОА и ПКА	CAC-DRS A2/N3
4. CAC >300 в стволе ЛКА, ПНА, ОА и ПКА	CAC-DRS A3/N4

Cardiology Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice включило КИ в 2Б класс рекомендация для оценки риска у бессимптомных пациентов [27]. В последнем руководстве Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) за 2017г рекомендовано рассмотреть назначение КИ (класс II рекомендаций) в контексте принятия клинических решений (конкретно для назначения липидснижающей терапии) для пациентов с 5-20% 10-летним риском ASCVD, а также для пациентов с риском <5%, но с отягощенным сердечно-сосудистым семейным анамнезом [21]. Суммарная информация по рекомендациям использования КИ приведена в таблице 2.

КИ не рекомендуется использовать у пациентов высокого риска, поскольку таким пациентам, как правило, уже назначено лечение или проводятся другие методы обследования.

В 2018г была введена международная схема описания коронарного кальция CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System) [28] и рекомендуется к использованию американскими Обществом сердечно-сосудистой томографии и Обществом торакальной радиологии, в т.ч. для принятия решения о липидснижающей терапии. Эта схема может применяться ко всем исследованиям КИ, в т.ч. для КТ ОГК без электрокардиографической (ЭКГ)-синхронизации (но с толщиной срезов 3 мм). Интерпретация может проводиться как визуально (V), так и количественно по методике Агатстона (A). Визуальная оценка достаточно субъективна и должна использоваться только опытным врачом рентгенологом при КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации. Количество пораженных артерий обозначается буквой N, и может быть от 1 до 4 (табл. 3).

Кальциевый индекс и КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации

Высокое значение имеет возможность оценки коронарного кальция и определения категории риска при выполнении низкодозных КТ ОГК у пациентов при скрининге рака легкого (у лиц в возрасте от 55 до 80 лет, которые имеют историю курения в 30 пачек-лет и курили в течение последних 15 лет). При этом отсутствует необходимость проведения дополнительных сканирований с ЭКГ-синхронизацией. Более того, совместный подсчет КИ и скрининг рака легкого при выполнении всего одного сканирования может положительно сказаться на экономических особенностях скрининговых программ.

В систематическом обзоре и метаанализе Xie X, et al. [29] показали высокую сопоставимость подсчета КИ при КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации со стандартной методикой КИ. Основываясь на пяти исследованиях, авторы пришли к выводу, что КТ без синхронизации дает достаточно надежный результат при

Таблица 4

Исследования по сопоставимости значений КИ, полученных по классической методике с ЭКГ-синхронизацией и при КТ ОГК

	Budoff, 2011	Einstein, 2010	Kim, 2008	Kirsch, 2011	Wu, 2008
Количество пациентов	50	492	128	163	483
% мужчин	-	44	100	78	66
Тип КТ	64-МСКТ	16-ОФЭКТ 16-ПЭТ/КТ	40-МСКТ	16- и 64-МСКТ	16-МСКТ
Толщина срезов	2,5	-	2,5	5/3,0	3,0
% нулевого КИ	34	65	57	70	54
Оценка КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	Визуально	КИ 4 группы КИ
Референсный метод КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	КИ	КИ 4 группы КИ
Коэффициент совпадения	r=0,96 k=0,9	k=0,89	r=0,89	r=0,83	r=0,95 k=0,89

сравнении с КТ с ЭКГ синхронизацией: коэффициент корреляции составил 0,83-0,96. Кроме того, на основе этих пяти исследований, включающих 34028 бессимптомных пациентов, авторы также могли сделать вывод о том, что у асимптомных пациентов, которые проходили скрининговое обследование по программе рака легких, увеличение группы КИ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и с увеличением риска коронарных событий (табл. 4).

Hutt A, et al. проводили оценку КИ с использованием двухэнергетического компьютерного томографа с высоким питчем [30]. Было исследовано 185 пациентов, которым в дополнение к низкодозной КТ ОГК проводилась нативная КТ с ЭКГ синхронизацией. При КТ ОГК использовался высокий питч 3,0 и быстрое время сканирования 0,28 с, а для КИ использовалось пониженное напряжение на трубке 100 кВ и 112 мАс. Совпадение между двумя методиками подсчета было практически идеальным (показатель k=0,95, 95% ДИ 0,93-0,98). Однако ограничением метода является также небольшое количество пациентов и сложность в воспроизводимости данного исследования (скорость вращения трубки 0,28 с и высокий питч недоступны в одноэнергетических томографах).

По результатам исследования авторов данной статьи, в которое было включено 172 пациента с предварительным исключением из выборки всех “нулевых” значений КИ, коэффициент корреляции по значениям КИ, полученным с помощью двух методик получения изображений, оказался очень высоким и составил r=0,975 (p<0,01). Степень совпадения между двумя методами по отнесению пациентов в ту или иную группы сердечно-сосудистого риска оказалась практически идеальной со значением коэффициента k=0,846 [31].

Будущие направления

Во времена разработки метода Агатстона еще мало было известно о взаимосвязи обызвествления коронарных артерий, атеросклеротической бляшки с риском сердечно-сосудистых событий. Следует понимать, что степень точности оценки кальциноза может варьировать не только из-за параметров сканирования, но также и от плотности кальциевой бляшки и характера распределения кальция. Кроме того, некоторые исследования показали, что распределение КИ (в частности, количество коронарных артерий с обызвествленными АБ) улучшает прогностическую ценность значения КИ, с более высоким риском у пациентов с диффузным распределением бляшек по нескольким артериям [32].

При изменении параметров сканирования исследование КИ может быть выполнено с пониженной дозовой нагрузкой (до 0,5-1 мЗв), однако это требует соответствующей калибровки и сопоставления с классическим методом по Агатстону [33]. Кроме этого, у пациентов с КИ=0 при сканировании тонкими срезами могут быть выявлены микрокальцинаты, которые невозможно обнаружить при классической методике сканирования [34].

Потребность в новом методе оценки кальциноза коронарных артерий является предметом обсуждения. Новая шкала КИ может дополнительно включать экстракоронарный кальциноз, например, обызвествление аортального клапана, аорты и митрального клапана улучшают прогностическую оценку риска по инсульту и другим сердечно-сосудистым событиям [35].

Некоторые исследователи рассматривают кальциноз коронарных артерий как общий показатель атеросклеротического поражения организма человека, который может отражаться в общей продолжительности жизни. Возрастает интерес к роли каль-

циноза не только в прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что кальциноз имеет прогностическую ценность в развития онкологических заболеваний, хронических заболеваний почек, хронической обструктивной болезни легких и риска перелома шейки бедренной кости, независимо от возраста, пола и факторов риска [36]. КИ также является независимым предиктором деменции [37].

Заключение

КИ считается одним из сильных инструментов прогнозирования риска развития коронарной болезни сердца. В связи с простотой выполнения, экономичностью и практически отсутствием противопоказаний, определение КИ получило широкое распространение, особенно, при скрининге у пациентов с подозрением на наличие ИБС.

На протяжении нескольких десятков лет накопилось большое количество доказательной информации не только о диагностической, но и прогностической ценности КИ. Данный метод в настоящее время с уверенностью занимает свою нишу среди методов по ранней доклинической диагностике ИБС, однако, несмотря на свою эффективность, нередко остается в стороне и не принимается во внимание врачами клиницистами. Следует учесть, что метод включен в американские и европейские рекомендации по диагностике ИБС, он доказал свою высокую прогностическую ценность, особенно при КИ=0, и может служить отправной точкой в изменениях рекомендаций по назначению статинов бессимптомным пациентам. Подсчет КИ по КТ ОГК не уступает по точности стандартной методике по Агатстону с ЭКГ-синхронизацией как по абсолютным значениям, так и при отнесении пациентов к той или иной группе риска по КИ 0,1-100, 101-400, 401-1000 и >1000. Сочетание КТ ОГК (в том числе низкодозной) с подсчетом КИ может значительно усиливать значимость и эффективность скрининговых программ, не только с диагностической, но и с экономической точки зрения. Одновременное раннее выявление таких социально значимых заболеваний, как рак легких и ИБС, является перспективным этапом дальнейшего развития современной радиологии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Sandfort V, Bluemke DA. CT calcium scoring. History, current status and outlook. Diagn Interv Imaging. 2017;98,1:3-10. doi:10.1016/j.diii.2016.06.007.
2. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34,4:724-36. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302642.
3. Bostrom K, Watson KE, Horn S, et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1993;91:1800-9. doi:10.1172/JCI116391.
4. Liu W, Zhang Y, Yu C, et al. Current understanding of coronary artery calcification. J Geriatr Cardiol. 2015;12:668-75. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.012.
5. Pugliese G, Iacobini C, Blasetti C, Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. Atherosclerosis. 2015;238:220-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
6. Leopold J. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. Cells. 2014;3:963-80. doi:10.3390/cells3040963.
7. Taïbi F, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. MiRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. Cell Biochem Funct. 2014;32:209-16. doi:10.1002/cbf.3005.
8. Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2009;6:681-8. doi:10.1038/nrcardio.2009.165.
9. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM. Edge dissection of calcified plaque as a possible mechanism for acute coronary syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2014 Nov;38(4):503-9. doi:10.1007/s11239-014-1062-9.
10. Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, et al. Coronary superficial and spotty calcium deposits in culprit coronary lesions of acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. Am J Cardiol. 2013;112:34-40. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.048.
11. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15,4:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
12. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358,13:1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.
13. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. Heinz Nixdorf recall study. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1397-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030.
14. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1407-14. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.029.
15. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(6):692-700. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.009.
16. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2018;72,4:434-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
17. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. Atherosclerosis. 2014;232:339-45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.045.
18. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). Circulation 2018;137:665-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034.
19. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med. 2014;370,15:1422-31. doi:10.1056/NEJMoa1315665.
20. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to ACC/AHA cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2015;66:1657-68. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.066.
21. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017;11:157-68. doi:10.1016/j.jcct.2017.02.010.
22. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7:453-60. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
23. Shaw LJ, Min JK, Budoff M, et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1258-67. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.018.
24. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol Img. 2017;10:833-42. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.030.
25. Goff JrDC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2014;.63,25:2935-59. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005.

26. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol. 2014;63:25:2889-934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
27. Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:1-96. doi:10.1177/2047487316653709.
28. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). J Cardiovasc Comput Tomogr. 2018;12:185-91. doi:10.1016/j.jcct.2018.03.008.
29. Xie X, Zhao Y, de Bock GH, et al. Validation and Prognosis of Coronary Artery Calcium Scoring in Nontriggered Thoracic Computed Tomography. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6,4:514-21. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000092.
30. Hutt A, Duhamel A, Deken V, et al. Coronary calcium screening with dual-source CT: reliability of ungated, high-pitch chest CT in comparison with dedicated calcium-scoring CT. Eur Radiol. 2016;26,6:1521-8. doi:10.1007/s00330-015-3978-7.
31. Zhuravlev KN, Styazhkina OV, Vasilyeva EYu, et al. The diagnostic value of low-dose chest computed tomography for calcium score determining compared with the standard method and the results of computed tomography and selective coronary angiography. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(12):16-21 (In Russ.) Журавлев К.Н., Стяжкина О.В., Васильева Е.Ю., и др. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии. Российский кардиологический журнал. 2019;24(12):16-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-16-21.
32. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, et al. Improving the CAC score by addition of regional measures of calcium distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:1407-16. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.001.
33. Baron KB, Choi AD, Chen MY. Low radiation dose calcium scoring: evidence and techniques. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2016;9:12. doi:10.1007/s12410-016-9373-1.
34. Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Identifying small coronary calcification in noncontrast 0.5-mm slice reconstruction to diagnose coronary artery disease in patients with a conventional zero coronary artery calcium score. J Atheroscler Thromb. 2016;23:1324-33. doi:10.5551/jat.35808.
35. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? J Am Coll Cardiol Img. 2017;10:923-37. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.007.
36. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:568-76. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.020.
37. Fujiyoshi A, Jacobs DRJr, Fitzpatrick AL, et al. Coronary artery calcium and risk of dementia in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10:e005349. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005349.