

Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска

В. В. Кашталап^{1,2}, О. Н. Хрячкова¹, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

² ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Кемерово

Абстракт

В обзорной статье представлены разногласные современные представления о механизмах формирования и прогрессирования, клинической и прогностической значимости коронарной кальцификации у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска и различными формами ишемической болезни сердца. Описаны взгляды на выбор оптимального диагностического метода для выявления коронарной кальцификации с позиции современных клинических рекомендаций. Отражены современные представления о роли холестерин-снижающей терапии в стабилизации атеросклеротических бляшек с позиции активации кальцификации. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database).

Ключевые слова: коронарная кальцификация, кальций-скоринг, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, рискометрия, статины.

Clinical Significance of Coronary Calcification for the Assessment of Cardiovascular Risk

V. V. Kashtalap^{1,2}, O. N. Hryachkova¹, O. L. Barbarash^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State Medical Academy, the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

Abstract

The article presents a systematic review of recent understandings of coronary artery calcification and existing controversy in the mechanisms of its formation and progression, clinical and prognostic significance in patients with cardiovascular risk factors and various types of coronary artery disease. Recent approaches to the optimal choice of diagnostic method for the detection of coronary calcification from the perspective of modern clinical guidelines are presented. Advanced insights into the role of lipid-lowering therapy in the stabilization of atherosclerotic plaques in active calcification process are presented. The review article summarizes available materials from foreign medical databases including MEDLINE and PubMed.

Keywords: coronary calcification, calcium scoring, coronary artery disease, acute coronary syndrome, risk assessment, statins.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается значимой проблемой современной кардиологии. Это обусловлено высокой распространенностью и сохраняющимися высокими показателями смертности от ИБС, несмотря на все более увеличивающуюся частоту выполнения процедур реваскуляризации миокарда, как эндоваскулярных (чрескожные коронарные вмешательства), так и полостных (коронарное шунтирование) [1].

В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 57% в структуре общей смертности. В год от болезней системы кровообращения, включая ИБС, в нашей стране умирает 1 млн 300 тыс. человек. При этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин в России в 2,5–3 раза превышает этот показатель в экономически развитых странах. Наибольшее отличие отмечается

в отношении лиц трудоспособного возраста (до 55 лет). Так, при сравнении стандартизованных показателей смертности населения (число умерших на 100 тыс. населения) в России и Германии смертность в Российской Федерации от болезней системы кровообращения составляла 800,9 (в том числе от ИБС – 376,2), в Германии – 343,8 (в том числе от ИБС – 151,2) [2].

Сохраняющаяся негативная динамика смертности от ИБС в нашей стране обусловлена рядом причин: несвоевременной диагностикой ранних, доклинических форм ИБС (известно, что в 40% случаев ИБС дебютирует инфарктом миокарда или внезапной смертью без предшествующей стенокардии), недостаточным использованием медикаментозного ресурса для подавления прогрессирующего течения атеросклероза на этапе амбулаторного наблюдения, низкой частотой выполнения превентивной реваскуляризации миокарда, большим количеством больных с неоперабельным, диффузным и дистальным поражением коронарного русла на фоне сахарного диабета, ожирения, тяжелой постинфарктной дисфункции миокарда левого желудочка [3].

Клинические симптомы коронарного атеросклероза манифестируют, как правило, в возрасте между 50 и 60 годами, однако известно, что морфологические проявления атеросклероза появляются значительно раньше. Так, у 15% пациентов, погибших в возрасте 10–20 лет, на аутопсии выявляется утолщение комплекса интима-медиа [4].

Субклинический коронарный атеросклероз появляется у мужчин в возрасте 30–40 лет, в это же время появляются первые очаги кальцификации коронарных артерий, значительное распространение которых можно выявить у мужчин после 50, а у женщин – после 60 лет. К 70 годам эти возрастные различия нивелируются [5].

В силу этого одной из серьезных задач практического здравоохранения является определение оптимального сочетания диагностических исследований, позволяющих выявить большинство пациентов с коронарным атеросклерозом, особенно на доклинической стадии.

С этих позиций особенно привлекательной представляется оценка феномена коронарной кальцификации у пациентов с различными формами коронарного атеросклероза, в том числе субклинического. Феномен коронарной кальцификации известен как составная часть атерогенеза. Однако до сих пор дискутируется, маркером чего является коронарный кальций – стабильности атеросклеротической бляшки или, наоборот, склонности ее к разрыву и развитию атеротромбоза [6]. Так или иначе, коронарный кальций позволяет визуализировать атеросклеротические поражения коронарного русла с помощью неинвазивных лучевых методик, что и может быть использовано в практическом здравоохранении.

Общепринятого взгляда на предпочтительный метод визуализации коронарной кальцификации нет. Принципиально для этого возможно применение компьютерной томографии, электронно-лучевой томографии, рентгеноконтрастной ангиографии и внутрисосудистого ультразвука при проведении селективной коронарографии.

Существенный вклад в развитие представлений о возможностях неинвазивных методов оценки коронарного кальциноза, а также о клинико-прогностической значимости результатов таких тестов у различных категорий пациентов внесли работы отечественных авторов [7, 8].

Одним из самых доступных для скринингового клинического использования способов оценки распространенности кальцификации коронарных артерий и количества солей кальция является мультиспиральная компьютерная томография с неконтрастной оценкой индекса коронарного кальция (так называемый кальций-скоринг, или, правильнее, количественный анализ кальциевого индекса). Для его подсчета используется методика А. Агатстона и соавторов [9], что позволяет разделить пациентов на группы: 0; 1–10; 11–99; 100–399; 400–999; 1000 и более – в зависимости от количества кальция в проекции коронарной артерии [10].

Однако основной вопрос заключается в значимости результатов такой оценки исследования для оптимизации подходов к первичной и вторичной профилактике.

Ряд исследований определяют значимость оценки феномена коронарной кальцификации для прогнозирования риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза [11].

В исследовании J. A. Hoff и соавторов [12] было отмечено, что с увеличением значений кальциевого индекса повышается частота традиционных факторов риска (артериальной гипертензии, курения, сахарного диабета, пожилого возраста) у здоровых обследуемых.

В ряде метаанализов [13, 14] было показано, что повышение расчетного показателя сердечно-сосудистого риска у здоровых добровольцев, оцененного с помощью Фрамингемской шкалы, ассоциировалось с увеличением индекса кальцификации коронарных артерий, оцененного в единицах шкалы Агатстона: у пациентов с 11–100 единицами кальцификации выявлялось 2-кратное увеличение сердечно-сосудистого риска по сравнению с пациентами без признаков кальцификации, у здоровых добровольцев со значениями 101–400 единиц кальцификации – уже 4-кратное увеличение сердечно-сосудистого риска. Максимальное (10-кратное) увеличение сердечно-сосудистого риска зарегистрировалось в группе пациентов с 1000 единиц по шкале Агатстона. При этом частота развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в этих группах также увеличивалась пропорционально тяжести кальцификации коронарных артерий.

В крупном исследовании A. Rozanski и соавторов [15] подтверждается перспективность использования кальций-скоринга для оценки риска пациентов в рамках первичной профилактики в дополнение к классическим риск-калькуляторам (Фрамингемской шкале в США и шкале SCORE в Европе) и ряду биомаркеров (параметров липидограммы, С-реактивного белка).

В исследовании L. Shaw с соавторами с 1996 г. проспективно наблюдались 9715 пациентов разного пола и возраста без клинических проявлений ишемической болезни сердца. Исходно у всех определялся индекс коронарной кальцификации с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Среднее время наблюдения за пациентами составило 14,6 года. Высокие значения индекса коронарной кальцификации ассоциировались с пожилым возрастом, мужским полом, большей частотой артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и курения. При этом сделан вывод, что Фрамингемская шкала позволяет прогнозировать 10-летний риск развития сердечно-сосудистых событий у асимптомных пациентов, а использование индекса тяжести кальцификации коронарных артерий ассоциируется с более продолжительным (от 15 лет наблюдения и более) риском развития неблагоприятного исхода (общей смертности) [16].

Многочисленные исследования установили, что существует несомненная корреляция между индексом коронарного кальция и риском выявления стенозов коронарных артерий [12, 17].

С учетом четкой корреляции индекса кальцификации с наличием атеросклеротических стенозов коронарных артерий современные клинические рекомендации подтверждают перспективность использования кальциевого скоринга для уточнения сердечно-сосудистого риска у асимптомных пациентов [18, 19].

Применение такой визуализирующей методики для количественной оценки проспективного сердечно-сосудистого риска может быть полезно и для повышения приверженности пациентов к рекомендациям по изменению образа жизни. Так, в крупном исследовании EISNER 2000 пациентов без клиники ИБС были рандомизированы в две группы: с применением кальциевого скоринга и без такового – для уточнения сердечно-сосудистого риска. Всем пациентам были даны рекомендации немедикаментозного и медикаментозного характера. Через 4 года наблюдения были оценены изменения исходно выявленных факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты из группы с дополнительной оценкой индекса кальцификации характеризовались значимо меньшими значениями артериального давления, параметров липидограммы, массы тела и более низкими значениями сердечно-сосудистого риска, повторно оцененного с помощью Фрамингемской шкалы [20].

Подобные результаты получены и в исследовании A. Młynarska и соавторов [21], только на этапе 6 месяцев наблюдения. При этом в группе пациентов без клинических проявлений ИБС с высоким индексом коронарного кальция значимо чаще выполнялись реваскуляризирующие процедуры: как эндоваскулярные, так и открытые.

Вышеперечисленные результаты подчеркивают значимость такой неинвазивной визуализирующей методики для риск-стратификации асимптомных пациентов и выделения группы с максимально высоким риском выявления коронарного атеросклероза и развития отдаленных сердечно-сосудистых событий. Фокусируя внимание на этой группе пациентов, применяя эффективные и агрессивные программы первичной профилактики, можно добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что подтверждается результатами приведенных исследований.

Есть, однако, и менее оптимистичный взгляд в отношении перспектив оценки феномена коронарной кальцификации для прогнозирования отдаленного сердечно-сосудистого риска [22], связанный в основном с настороженным отношением к применению для скрининга рентгеновского излучения и связанного с ним риском онкозаболеваний.

Тем не менее перспективы применения индекса коронарной кальцификации у пациентов без клинических проявлений в рамках рискометрии и первичной профилактики сомнений не вызывают.

Гораздо меньше понимания в оценке места методики визуализации коронарной кальцификации у пациентов с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца.

В суждениях о клинической значимости выявления кальцификации у пациентов с клинически манифестирующим коронарным атеросклерозом можно опираться на результаты немногочисленных исследований с небольшим количеством рандомизированных пациентов [23, 24]. Большинство авторов этих исследований полагают, что клинико-прогностическая ценность оценки индекса коронарной кальцификации у пациентов с симптомами ИБС минимальная [25–28].

Основным объяснением такой позиции большинства авторов является то, что отсутствие признаков кальцификации по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий не исключает наличия у пациента значимых атеросклеротических стенозов, подлежащих реваскуляризации. Это и было подтверждено в большинстве исследований и не позволило рекомендовать выполнение количественного анализа кальциевого индекса в скрининговом порядке у пациентов с клиникой ИБС.

При этом в исследовании M. Motevalli и соавторов [29] была выявлена высокая чувствительность определения кальций-скоринга у пациентов с клиникой стенокардии без предшествующей коронарной реваскуляризации в отношении дальнейшего

выявления стенозов от 50% и более передней нисходящей артерии. Авторы этого исследования полагают, что проведение такого теста может быть перспективным у пациентов с клиникой стабильной стенокардии без предшествующей коронарной реваскуляризации в отношении больных с показаниями для дальнейших вмешательств либо для последующей консервативной терапии, поскольку основные показания для выполнения КШ у больных стабильной стенокардией выявляются чаще всего при поражении левой коронарной артерии (ее ствола либо магистральной передней нисходящей артерии).

В исследовании I. Gottlieb и соавторов [30] обнаружено, что из 72 пациентов с симптомами ИБС и значениями кальциевого индекса 0 только 14 характеризовались наличием хотя бы одного коронарного стеноза от 50% и более при проведении инвазивной коронарографии.

При обследовании большей когорты пациентов было обнаружено, что только 10 из 815 пациентов без клинических признаков ИБС со значениями кальциевого индекса 0 характеризовались наличием коронарных стенозов более 50% по данным компьютерной ангиографии [31]. С одной стороны, это говорит в пользу методики, т. е. большинство значимых коронарных стенозов с ее помощью можно выявить у больных с симптомами стенокардии, с другой стороны, случаи ложноотрицательных результатов все-таки регистрируются достаточно часто.

Это характеризует методику количественного анализа кальциевого индекса эффективной для выявления признаков коронарного атеросклероза пока только у пациентов без клинических признаков ИБС. Несомненно, что наличие коронарной кальцификации у пациентов с подтвержденной ИБС характеризуется высокой клинической значимостью. Выявление выраженного коронарного кальциноза при проведении коронарографии является одним из факторов, уменьшающих возможность выполнения полной эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий. Для оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий традиционно используется шкала SYNTAX [32], один из параметров, которые «утяжеляют» суммарный балл пациента по этой шкале, – выявление коронарного кальция. При этом у ряда пациентов с многососудистым или стволовым поражением коронарного русла, с наличием сахарного диабета при определении значения индекса по SYNTAX более 22 предпочтительным методом выполнения коронарной реваскуляризации является КШ [33].

Так, в исследовании S. Bangalore и соавторов [34] было установлено, что результаты выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных стабильной ИБС с выявленной при проведении коронарографии кальцификацией симптом-зависимых коронарных артерий значительно хуже, чем у пациентов без коронарной

кальцификации в отношении тромбозов стентов и развития повторных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от типа использованного стента. Сделан обоснованный вывод, что при выявлении кальциноза целевой зоны вмешательства на коронарной артерии вполне оправданным выглядело бы применение КШ в качестве предпочтительной методики реваскуляризации для улучшения ее результатов, а значит, уместной для таких пациентов может быть предварительная оценка кальциевого индекса симптом-зависимой коронарной артерии.

В отношении клинической значимости выявления коронарной кальцификации у пациентов с ИБС перед запланированным коронарным шунтированием (КШ) можно утверждать, что диффузная и дистальная кальцификация коронарных артерий может быть значимым ограничением для выполнения полной реваскуляризации коронарного бассейна [35], что ухудшает качество жизни и прогноз больного ИБС.

В исследовании K. Ertelt и соавторов [36] выявлено, что выраженная кальцификация была у 13,6% из 755 больных ИБС перед запланированным коронарным шунтированием, что явилось значимым независимым фактором развития сердечно-сосудистых событий в течение 1 года наблюдения.

Коронарная кальцификация часто ассоциируется с кальцификацией аортального клапана, фиброзного кольца митрального клапана, грудной аорты [37], при этом известно, что кальцификация грудной аорты является мощным предиктором развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. В крупном исследовании J. A. Rumberg и соавторов [38] также показано, что кальцификация аорты и ее ветвей характеризуется негативным влиянием на прогноз больных ИБС.

Клиническая значимость коронарной кальцификации у пациентов с острыми коронарными синдромами была оценена ко времени написания данного обзора только в одном крупном клиническом исследовании [39]. По результатам этого рандомизированного исследования с включением более 6800 пациентов было установлено, что тяжелая кальцификация симптом-зависимой артерии встречалась у 5,9% пациентов, средняя кальцификация – у 26,1%, отсутствие таковой – у 68,1% больных. Выявление кальцинированного субстрата инфаркт-зависимой коронарной артерии у больных с ОКС ассоциировалось с пожилым возрастом, мужским полом, артериальной гипертензией и развитием острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Частота повторных сердечно-сосудистых событий (смерти, тромбоза стента, повторной реваскуляризации миокарда) в течение 12 месяцев после ОКС была значительно выше у больных с наличием кальцификации инфаркт-связанной коронарной артерии. Авторы указывают, что у больных с выявленной каль-

цификацией зоны коронарного стентирования атеросклероз венечных артерий был более распространенным и требовал большего количества стентов для реваскуляризации. У таких пациентов чаще встречались протяженные стенозы, окклюзии, трехсосудистые и стволовые поражения, тромботический компонент был более массивным, что требовало применения тромбоаспирации.

Результаты исследования P. Génèreux и соавторов [40] значительно отличаются от общепринятой точки зрения, что в большинстве случаев нестабильные атеросклеротические бляшки, ответственные за развитие ОКС, – это бляшки с мягкой фиброзной капсулой, богатые липидами и некальцинированные. Более того, по данным P. Génèreux и соавторов этого исследования, до 27% больных с ОКС без элевации сегмента ST и 38% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST характеризовались наличием одного или нескольких кальцинированных очагов в инфаркт-зависимой артерии, требующих эндоваскулярного вмешательства. Такие противоречивые результаты, говорящие о высокой частоте коронарной кальцификации у больных с ОКС, могут объясняться тем, что в более ранних исследованиях выявление очагов кальцификации по результатам установочной коронарографии было одним из критериев исключения [41, 42].

Другие клинические исследования с применением стентов с лекарственным покрытием, в которые рандомизировались пациенты из «реальной клинической практики», также выявили достаточно высокий процент развития кальцификации симптом-зависимых коронарных артерий – до 33,3% [43]. Клиническая значимость выявления коронарной кальцификации определяется еще и тем, что ранее была определена связь между ее выраженностью и тромбогенностью крови пациентов с ИБС. Так, в исследовании J. I. Vorisoff и соавторов [44] установлена значимая прямая корреляционная связь интенсивности тромбогенеза *in vivo* с наличием и выраженностью коронарной кальцификации.

В работе A. P. Chirumamilla и соавторов [45] было показано, что после выполнения чрескожных коронарных вмешательств у больных на фоне лечения аспирином и клопидогрелем сохранялась высокая реактивность тромбоцитов, если исходно с помощью внутрисосудистого ультразвука у них выявлялась коронарная кальцификация.

Наконец, известно о некоторых общих генетических предикторах развития кальцификации и атеротромбоза, что также может влиять на большую частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной кальцификацией [46, 47].

Однако, как уже было сказано выше, при рассмотрении данного аспекта феномена коронарной кальцификации ряд авторов указывают на явное противоречие. Есть традиционное представление, что выраженная коронарная кальцификация явля-

ется признаком стабильности атеросклеротической бляшки, не склонной к разрыву [48], и что только большое липидное ядро, а не отложения кальция, повышает напряжение сдвига на поверхности бляшки и ее склонность к разрыву [49].

Более поздние исследования показали, что очаги микрокальцификации, развивающиеся в фиброзной покрывке бляшки, тоже значительно повышают поверхностное напряжение сдвига и увеличивают риск разрыва фиброзной покрывки, что является одним из факторов развития атеротромбоза [50].

В исследовании F. Otsuka и соавторов [51] было выявлено, что прогрессирование атеросклеротического «пятна» до стадии фиброатеромы сопровождается накоплением микрокальцификатов в зоне липидного ядра, а не фиброзной капсулы.

Вероятно, ни одна из точек зрения о большей позитивной или негативной роли коронарной кальцификации не верна. Возможно, проявления кальцификации в зависимости от выраженности, продолжительности развития, локализации, распространенности могут быть фактором стабилизации бляшки, другие – наоборот, нестабильности. В этом смысле морфологи указывают, что так называемая *spotty* (пятнистая, неравномерная) кальцификация ассоциируется с повышенным риском разрыва атеросклеротической бляшки и развитием острого коронарного синдрома [52].

По данным исследования японских авторов, именно такой тип коронарной кальцификации чаще всего встречается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [53]. Объясняется это, по мнению авторов, низкой оксигенацией артериальной крови у этой категории пациентов и связанной с этим повышенной активностью медиаторов воспаления.

Рядом авторов отмечена большая склонность к развитию кальцификации сосудистой стенки при заболеваниях, сопровождающихся активацией системного воспаления. Так, в исследовании A. N. Kiani и соавторов [54] у больных с системной красной волчанкой была выявлена большая частота коронарной кальцификации при проведении компьютерной томографии, чем у пациентов без системного заболевания, даже после уравнивания групп по традиционным факторам сердечно-сосудистого риска.

При сахарном диабете известна склонность пациентов к раннему кальцинирующему мультифокальному атеросклерозу, что объясняется не только активацией факторов воспаления, но и вовлечением в процесс маркеров костной регенерации – BMP-2 [55]. Более того, некоторые авторы предполагают существование при сахарном диабете иных механизмов ускоренной кальцификации сосудов, отличных от таковых у пациентов без диабета, связывая это с персистирующей гипергликемией и инсулинорезистентностью. При этом, помимо специфических различий морфологической структуры «диабетических» и «не-

диабетических» бляшек, что определяет большую склонность первых к разрыву, выявлена активная вовлеченность биомаркеров репарации костной ткани и системного воспаления в патогенез сосудистой кальцификации при сахарном диабете [56].

Таким образом, распространенная микрокальцификация (spotty) коронарных артерий ассоциируется с активной местной воспалительной реакцией и нестабильностью бляшки, в свою очередь, плотная очаговая кальцификация связана с более стабильным морфологическим типом бляшки [57]. Такое представление о противоречивой роли кальция в атерогенезе было подтверждено и рядом клинических исследований с проведением внутрисосудистого коронарного ультразвука (SATURN и IBIS 4) [58, 59] для оценки эффекта статинов в отношении коронарной атеросклеротической бляшки. Было выявлено, что использование у пациентов высоких доз статинов приводило к значимому регрессу атеросклеротической бляшки в течение 18–24 месяцев, что одновременно сопровождалось повышением количества коронарного кальция. У пациентов, не получавших статины, регистрировалось прогрессирование коронарной бляшки без увеличения количества кальция. Был сделан вывод, что повышение количества кальция в атеросклеротической бляшке на фоне терапии статинами в высоких дозах может быть патофизиологической основой улучшения исходов в этой группе пациентов.

Это так называемый кальциевый парадокс, о котором авторитетные исследователи активно дискутируют в настоящее время [60]. С одной стороны, известно, что выраженная коронарная кальцификация является самостоятельным и сильным предиктором развития отдаленных сердечно-сосудистых событий [61], с другой – регресс атеросклеротической бляшки на фоне терапии статинами с одновременным ее укреплением за счет увеличения количества депонированного кальция является, вероятно, благоприятным прогностическим фактором.

Видимо, не только выявление сосудистой кальцификации как факта важно, но важен и учет сопутствующих факторов, таких как коморбидность пациента, активность факторов сосудистого воспаления и регенерации костной ткани, применяемая терапия, а также микроскопические особенности самой кальцификации, включая ее расположение внутри бляшки и распространенность.

Таким образом, проблема коронарной кальцификации не решена до настоящего времени. Однозначная оценка ее роли в прогнозе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями невозможна без персонифицированного учета факторов, связанных с самим пациентом. Вероятно, в перспективе выявление коронарной кальцификации с оценкой ее ультрамикроструктуры может быть использовано для объективизации индивидуального сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными формами коронарного атеросклероза и для уточнения эффективности применяемой терапии. Практическим примером использования оценки коронарного кальциноза в клинической оценке пациентов является шкала клиники Mayo [62], которая позволяет проводить не только уточненную стратификацию сердечно-сосудистого риска, но и определять объем и характер модифицирующей терапии.

Исходя из представленных выше исследований, можно определенно утверждать, что выявление с помощью любых неинвазивных исследований признаков коронарного кальциноза должно рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического фактора в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений в популяции пациентов без установленного диагноза ишемической болезни сердца. В то же время интерпретация феномена коронарной кальцификации у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца может значительно различаться в зависимости от ультраструктуры кальцинирующего поражения. Плотная, очаговая кальцификация может свидетельствовать о стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне медикаментозной терапии и низком риске развития локального атеротромбоза. Диссеминированные очаги микрокальцификации могут свидетельствовать о наличии множества нестабильных атеросклеротических бляшек и о высоком риске их разрыва с развитием осложнений, обусловленных атеротромбозом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов при работе над статьей.

Список литературы

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update*. *Eur Heart J*. 2013;34:3028–34.
2. *Russia 2014: Statistical reference book*. R76 Rosstat. M., 2014. Russian (Россия – 2014: Стат. справочник. Р76 Росстат. М., 2014).
3. Boitsov S.A. *Prevention of noninfectious diseases in the country: from "what to do" to "how to do"*. *Preventive medicine*. 2012;2:3–10. Russian (Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». *Профилактическая медицина*. 2012;2:3–10).
4. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W. Jr., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Circulation*. 1995;92:1355–74.
5. Sosnowski M., Kozakiewicz K., Syzdyół M., Nadrowski P., Mlynarski R., Brzoska J., Tendera M. *Coronary artery calcium in type 2 diabetes: a nested case control study*. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123:38–44.
6. Alexopoulos N., Raggy P. *Calcification in atherosclerosis*. *Nat. Rev. Cardiol*. 2009;6:681–8.
7. Ternovoy S.K., Sinicyin V.E., Gagarina N.V. *Noninvasive atherosclerosis and coronary calcifications diagnostics*. Moscow. Atmosphere. 2003; p. 144. Russian (Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М. Атмосфера, 2003. 144 с.).
8. Ternovoy S.K., Fedotenkov I.S. *MSCT: guidelines*. 2011; p. 112. Russian (Терновой С.К., Федотенков И.С. МСКТ сердца: руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2011. 112 с.).
9. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr., Detrano R. *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32.
10. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E., Berman D.S., Callister T.Q. *Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality*. *Radiology*. 2003;228:826–33.
11. Raggi P., Gongora M.C., Gopal A., Callister T.Q., Budoff M., Shaw L.J. *Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women*. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17–23.
12. Hoff J.A., Daviglus M.L., Chomka E.V., Krainik A.J., Sevrakov A., Kondos G.T. *Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals*. *Ann Epidemiol*. 2003;13:163–9.
13. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. *Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients*. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860–70.
14. Pletcher M.J., Tice J.A., Pignone M., Weinstein S.R., Mosler T.P., Tseng P.H., Flores F.R., Callister T.Q., Raggi P., Berman D.S. *Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Intern Med*. 2004;164:1285–92.
15. Rozanski A., Gransar H., Shaw L.J., Kim J., Miranda-Peats L., Wong N.D., Rana J.S., Orakzai R., Hayes S.W., Friedman J.D., Thomson L.E., Polk D., Min J., Budoff M.J., Berman D.S. *Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1622–32.
16. Shaw L.J., Ashley E., Giambrone A.E., Blaba M.J., Knapper J.T., Berman D.S., Bellam N., Quyyumi A., Budoff M.J., Callister T.Q., Min J.K. *Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients. A cohort study*. *Ann Intern Med*. 2015;163:14–21. doi:10.7326/M14-0612.
17. Gasior Z., Pysz P., Dabek J. *A contemporary role of coronary artery calcium scoring in the assessment of the risk for coronary artery disease*. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:31–4.
18. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., Benjamin E.J., Budoff M.J., Fayad Z.A., Foster E., Hlatky M.A., Hodgson J.M., Kushner F.G., Lauer M.S., Shaw L.J., Smith S.C. Jr., Taylor A.J., Weintraub W.S., Wenger N.K., Jacobs A.K., Smith S.C. Jr., Anderson J.L., Albert N., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Guyton R.A., Halperin J.L., Hochman J.S., Kushner F.G., Nishimura R., Obman E.M., Page R.L., Stevenson W.G., Tarkington L.G., Yancy C.W. *ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2010;6:e50–e103.
19. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
20. Rozanski A., Gransar H., Wong N.D., Shaw L.J., Miranda-Peats R., Hayes S.W., Friedman J.D., Berman D.S. *Use of coronary calcium scanning for predicting inducible myocardial ischemia: Influence of patients' clinical presentation*. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:669–79.

21. Młynarska A, Młynarski R, Sosnowski M. Effect of coronary artery calcium score on the reduction of global cardiovascular risk. *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. 2014;124(3):88–96.
22. Schenker M.P., Dorbala S., Hong E.C., Rybicki F.J., Hachamovitch R., Kwong R.Y., Di Carli M.F. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117:1693–1700.
23. Mosseri M., Satler L.F., Pichard A.D., Waksman R. Impact of vessel calcification on outcomes after coronary stenting. *Cardiovasc Revasc Med*. 2005;6:147–153.
24. Seo A., Fujii T., Inoue T., Onoda S., Koga A., Tanaka Y., Chin K., Kurusu T., Takikawa K., Shibata T., Taniguchi M., Mochizuki S. Initial and long-term outcomes of sirolimus-eluting stents for calcified lesions compared with bare-metal stents. *Int Heart J*. 2007;48:137–147.
25. Hadamitzky M., Distler R., Meyer T., Hein F., Kastrati A., Martinoff S., Schumig A., Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):16–23.
26. Cademartiri F., Maffei E., Palumbo A., Seitun S., Martini C., Tedeschi C., La Grutta L., Midiri M., Weustink A.C., Mollet N.R., Krestin G.P. Coronary calcium score and computed tomography coronary angiography in high-risk asymptomatic subjects: assessment of diagnostic accuracy and prevalence of non-obstructive coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2010;20(4):846–54.
27. Ma E.S., Yang Z.G., Li Y., Dong Z.H., Zhang L., Qian L.L. Correlation of calcium measurement with low dose 64-slice CT and angiographic stenosis in patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010;140(2):249–252.
28. Van Werkhoven J.M., Schuijf J.D., Gaemperli O., Jukema J.W., Kroft L.J., Boersma E., Pazbenkottil A., Valenta I., Pundziute G., de Roos A., van der Wall E.E., Kaufmann P.A., Bax J.J. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2622–9.
29. Motevalli M., Ghanaati H., Firouznia K., Kargar J., Ghasabeh M.A., Shabriari M., Jalali A.H., Shakiba M. Diagnostic efficacy of vessel specific coronary calcium score in detection of coronary artery stenosis. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 December; 16(12):e26010. doi: 10.5812/ircmj.26010.
30. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A., Dewey M., Clouse M.E., Sara L., Niinuma H., Bush D.E., Paul N., Vavere A.L., Texter J., Brinker J., Lima J.A., Rochitte C.E. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:627–34.
31. Choi E.K., Choi S.I., Rivera J.J., Nasir K., Chang S.A., Chun E.J., Kim H.K., Choi D.J., Blumenthal R.S., Chang H.J. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:357–65.
32. SYNTAX score calculator <http://ir-nwr.ru/calculators/syntaxscore/frameset.htm>.
33. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russ J Cardiol*. 2015;2:5–81. Russian (Рабочая группа по реваскуляризации миокарда европейского общества кардиологов (ESC) и европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда – 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;2:5–81. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>).
34. Bangalore S., Vlachos H.A., Selzer F., Wilensky R.L., Kip K.E., Williams D.O., Faxon D.P. Percutaneous coronary intervention of moderate to severe calcified coronary lesions: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:22–8.
35. *Clinical Cardiology: diagnostic and treatment / in 3 Vol. Redactors: L.A. Bokeriya, E.Z. Golubova*. 2011:662. Russian (Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. Под редакцией: Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. М. Издательство НЦССХ им. АН. Бакулева, 2011. 662 с.).
36. Ertelt K., Généreux P., Mintz G.S., Reiss G.R., Kirtane A.J., Madhavan M.V., Faby M., Williams M.R., Brener S.J., Mehran R., Stone G.W. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). *Am J Cardiol*. 2013;112:1730–7.
37. Eisen A., Tanenbaum A., Koren-Morag N., Tanne D., Shemesh J., Imazio M., Fisman E.Z., Motro M., Schwammenthal E., Adler Y. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death. *Circulation*. 2008;118:1328–34.
38. Rumberger J.A., Sheedy P.F., Breen J.F., Schwartz R.S. Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1542–8.

39. G n reux P., Madhavan M.V., Mintz G.S., Maehara A., Palmerini T., LaSalle L., Xu K., McAndrew T., Kirtane A., Lansky A.J., Brener S.J., Mebran R., Stone G.W. Ischemic Outcomes After Coronary Intervention of Calcified Vessels in Acute Coronary Syndromes Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trials. *JACC*. 2014;63(18):1845-54.
40. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mebran R., McPherson J., Farbat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
41. Leon M.B., Nikolsky E., Cutlip D.E., Mauri L., Liberman H., Wilson H., Patterson J., Moses J., Kandzari D.E. ENDEAVOR IV Investigators. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2010;3:1043-50.
42. Grube E., Chevalier B., Smits P., D zavuk V., Patel T.M., Mulasari A.S., Wubrle J., Stuteville M., Dorange C., Kaul U. SPIRIT V Investigators. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2011;4:168-75.
43. Kedbi E., Joesoef K.S., McFadden E., Wassing J., van Mieghem C., Goedhart D., Smits P.C. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-9.
44. Borissoff J.I., Joosen I.A., Versteyleen M.O., Spronk H.M., Ten Cate H., Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5:1201-10.
45. Chirumamilla A.P., Maehara A., Mintz G.S., Mebran R., Kanwal S., Weisz G., Hassanin A., Hakim D., Guo N., Baber U., Pyo R., Moses J.W., Faby M., Kovacic J.C., Dangas G.D. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2012;5:540-9.
46. Hofmann Bowman M.A., McNally E.M. Genetic pathways of vascular calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22:93-8.
47. O'Donnell C.J., Kavousi M., Smith A.V., Kardia S.L., Feitosa M.F., Hwang S.J., Sun Y.V., Province M.A., Aspelund T., Dehghan A., Hoffmann U., Bielak L.F., Zhang Q., Eiriksdottir G., van Duijn C.M., Fox C.S., de Andrade M., Kraja A.T., Sigurdsson S., Elias-Smale S.E., Murabito J.M., Launer L.J., van der Lugt A., Katibresan S.; CARDIOGRAM Consortium, Krestin G.P., Herrington D.M., Howard T.D., Liu Y., Post W., Mitchell B.D., O'Connell J.R., Shen H., Shuldiner A.R., Alshuler D., Elosua R., Salomaa V., Schwartz S.M., Siscovick D.S., Voight B.F., Bis J.C., Glazer N.L., Psaty B.M., Boerwinkle E., Heiss G., Blankenberg S., Zeller T., Wild P.S., Schnabel R.B., Schillert A., Ziegler A., M nzel T.F., White C.C., Rotter J.I., Nalls M., Oudkerk M., Johnson A.D., Newman A.B., Uitterlinden A.G., Massaro J.M., Cunningham J., Harris T.B., Hofmann A., Peyser P.A., Borecki I.B., Cupples L.A., Gudnason V., Witteman J.C. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2855-64.
48. Beckman J.A., Ganz J., Creager M.A., Ganz P., Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1618-22.
49. Huang H., Virmani R., Younis H., Burke A.P., Kamm R.D., Lee R.T. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103:1051-6.
50. Maldonado N., Kelly-Arnold A., Vengrenyuk Y., Laudier D., Fallon J.T., Virmani R., Cardoso L., Weinbaum S. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H619-28.
51. Otsuka F., Kramer M.C.A., Woudstra P., Yabagi K., Ladich E., Finn A.V., de Winter R.J., Kolodgie F.D., Wight T.N., Davis H.R., Joner M., Virmani R. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study. *Atherosclerosis*. 2015;241:772-82.
52. Ebara S., Kobayashi Y., Yoshiyama M., Shimada K., Shimada Y., Fukuda D., Nakamura Y., Yamasbata H., Yamagishi H., Takeuchi K., Naruko T., Haze K., Becker A.E., Yoshikawa J., Ueda M. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004;110:3424-29.
53. Inou S., Shibata Y., Kishi H., Hasegawa H., Nitobe J., Iwayama T., Yashiro Y., Nemoto T., Sato K., Nakano H., Sato M., Nunomiya K., Aida Y., Yamauchi K., Igarashi A., Abe S., Kubota I. Low arterial bloodoxygenation is associated with calcification of the coronary arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Investigation*. 2015;53:111-6.
54. Kiani A.N., Magder L.S., Post W.S., Szklo M., Bathon J.M., Schreiner P.J., O'Leary D., Petri M. Coronary calcification in SLE: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Rheumatology*. 2015;54: doi:10.1093/rheumatology/kev198.

55. Zhang M, Deep Sara J, Wang F-L, Liu L-P, Su L-X, Zhe J, Wu X, Liu J-b. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14:64. doi:10.1186/s12933-015-0214-3.
 56. Menegazzo L, Poncina N, Albiero M, Menegolo M, Grego F, Avogaro A, Fadini G.P. Diabetes modifies the relationships among carotid plaque calcification, composition and inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;241:533-8.
 57. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials, *Eur. Heart J*. 2015;36:472-4.
 58. Puri R, Nicholls S.J, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia S.R, Tuzcu E.M, Nissen S.E. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1273-82.
 59. Reaber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, Noble S, Pedrazzini G, Moschovitis A, Lüscher T.F, Matter C.M, Serruys P.W, Jüni P, Garcia-Garcia H.M, Windecker S.; IBIS 4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) Trial Investigators (NCT00962416). Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study, *Eur. Heart J*. 2015;36:490-500.
 60. Ferencik M, Chatzizisis Y.S. Statins and the coronary plaque "calcium paradox": Insights from non-invasive and invasive imaging. *Atherosclerosis*. 2015;241:783-5.
 61. Detrano R, Guerci A.D, Carr J.J, Bild D.E, Burke G, Folsom A.R, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke D.A, O'Leary D.H, Tracy R, Watson K, Wong N.D, Kronmal R.A. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N. Engl. J. Med*. 2008;358:1336-45.
 62. Rumberger J.A, Brundage B.H, Rader D.J, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin. Proc*. 1999;74:243-52.
-