Ашихмин Я. И.¹, Синицын В. Е.², Плиева Н. В.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Копылов Ф. Ю.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Возможности компьютерной томографии сердца в стратификации риска и определении оптимальной стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза

Ключевые слова: атеросклероз, первичная профилактика, коронарный кальций, статины, персонализированная медицина.

Ссылка для цитирования: Ашихмин Я. И., Синицын В. Е., Плиева Н. В., Щекочихин Д. Ю., Копылов Ф. Ю.

Возможности компьютерной томографии сердца в стратификации риска и определении оптимальной стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. Кардиология. 2019;59(6):70–80.

РЕЗЮМЕ

В статье разобраны современные стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротической этиологии. Рассмотрены традиционный подход, основанный на оценке риска развития осложнений, и приходящая ему на смену концепция профилактики, основанная на прямом использовании результатов проспективных клинических исследований в клинической практике. Подробно освещены новые возможности компьютерной томографии (КТ) сердца, позволяющие существенно повысить точность оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротической этиологии. Основное внимание уделено индексу кальциноза коронарных артерий, оценка которого позволяет существенно упростить принятие решений в отношении стратегии первичной профилактики в клинической практике.

Ashikhmin Ya. I.¹, Sinitsyn V. E.², Plieva N. V.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Kopylov F. Yu.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Moscow State University, Moscow, Russia

POSSIBILITIES OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE HEART IN RISK STRATIFICATION AND DETERMINATION OF OPTIMAL STRATEGY OF PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ATHEROSCLEROSIS

Keywords: atherosclerosis; primary prevention; coronary calcium; statins; personalized medicine.

For citation: Ashikhmin Ya. I., Sinitsyn V. E., Plieva N. V., Shchekochikhin D. Yu., Kopylov F. Yu.

Possibilities of Computed Tomography of the Heart in Risk Stratification and Determination of Optimal Strategy of Primary Prevention of Cardiovascular Complications of Atherosclerosis. Kardiologiia. 2019;59(6):70–80.

SUMMARY

Modern strategies of primary prevention of cardiovascular complications of atherosclerotic etiology are presented in this article: traditional approach based on assessment of risk of development of complication and coming to replace it concept of prevention based on direct application of results of prospective clinical studies. The article contains detailed presentation of new opportunities of computer tomography of the heart allowing to substantially elevate precision of assessment of risk of cardiovascular complications of atherosclerotic etiology. Main attention is paid to the coronary artery calcification index, which determination substantially simplifies decision making relative to strategy of primary prevention in clinical practice

Information about the corresponding author: Ashikhmin Yaroslav I. – MD, PhD, cardiologist. E-mail: ya.ashikhmin@gmail.com

На протяжении многих десятилетий стратегия первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклеротической этиологии (ССО-АЭ) основывалась на оценке уровня абсолютного риска.

Считалось, что чем выше риск развития ССО, тем более интенсивными должны быть профилактические меры. В частности, пациентам, отнесенным в группу высокого риска развития ССО, рекомендовалось начать медика-

ментозную профилактическую терапию. На уровне популяции этот подход оказался успешным в плане снижения частоты развития ССО-АЭ [1].

При этом в большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучавших возможности первичной профилактики ССО-АЭ, пациенты включались на основании клинических характеристик и уровней биохимических маркеров атеросклероза и системного воспаления, а не оценки риска развития ССО.

Результаты проспективных РКИ четко показывают, какие методы профилактики эффективны в конкретных клинических группах пациентов. В последние годы наблюдается концептуальный сдвиг от «рисковой» модели профилактики к модели, базирующейся на результатах РКИ.

Важно отметить, что в качестве критериев включения пациентов в крупнейшие РКИ, посвященные первичной профилактике, использовались косвенные маркеры атеросклероза – в первую очередь, биохимические показатели, а также уровень риска, оцененный с помощью различных шкал. Поэтому эта стратегия не лишена ключевого недостатка, присущего и «рисковым моделям»: она не принимает во внимание наличие или отсутствие атеросклеротического поражения артериального русла у конкретного пациента и тем более – степень стабильности атеросклеротических бляшек (АСБ).

Среди пациентов, отобранных для проведения профилактической терапии только на основании анализа биохимических маркеров атеросклероза, могут оказаться те, кто не нуждается в медикаментозной терапии. Если терапия в целом обладает высокой действенностью, то отсутствие эффекта от лечения у таких пациентов может не проявиться в РКИ, «растворившись» в общих результатах.

С другой стороны, формальное применение основанного на результатах РКИ подхода к профилактике ССО-АЭ может привести к тому, что пациенты с недиагностированным субклиническим атеросклерозом [2] и низкими уровнями биомаркеров риска не будут получать необходимую профилактическую терапию. Внедрение основанных на рисковом подходе методов профилактики на уровне системы здравоохранения региона или страны в действительности позволяет добиться успеха в плане снижения риска развития ССО-АЭ. Эти меры эффективны с позиции фармакоэкономики, но при этом основанная лишь на оценке косвенных факторов риска стратегия профилактики ССО-АЭ не сможет считаться в полной мере персонализированной.

В данной статье мы рассмотрим различные неинвазивные радиологические методы оценки бессимптомного атеросклеротического поражения артерий и проанализируем их значение для решения вопроса об оптимальной

стратегии профилактики ССО [3, 4]. Применение точных методик лучевой диагностики, получивших название лучевых маркеров атеросклероза, может помочь выстроить концепцию персонализированной профилактики и лечения ССО.

К сожалению, объем статьи не позволит осветить все вопросы применения лучевых методов в профилактической кардиологии, в связи с чем мы сосредоточимся на роли компьютерной томографии (КТ) в первичной профилактике атеросклероза.

Современный подход к оценке риска развития ССО

Решение вопроса о том, какие пациенты должны изменить образ жизни, а какие – начать получать фармакотерапию, в большинстве случаев базируется на двух ключевых аспектах:

- имеется ли у пациента заболевание сердечно-сосудистой системы атеросклеротической этиологии (ССЗ-АЭ), а если его нет, то
- каков общий уровень риска развития ССЗ и их осложнений? (оценивается по шкалам Framingham [5], SCORE (SCORE – рекомендованная Европейским обществом кардиологов и Российским кардиологическим обществом шкала оценки абсолютного риска развития фатальных ССО в предстоящие 10 лет жизни) [6] или PCE [7]).

После ответа на эти вопросы в соответствии с современными клиническими рекомендациями пациент будет определен в одну из следующих подгрупп:

- А. Без ССЗ-АЭ (первичная профилактика): подгруппа низкого риска; подгруппа среднего (промежуточного) риска; подгруппа высокого и очень высокого риска.
- Б. С наличием ССЗ-АЭ (вторичная профилактика, в данном случае риск развития ССО всегда очень высокий), в которой выделяется подгруппа пациентов с клинически выраженными ССЗ-АЭ (неосложненная ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая ишемия нижних конечностей и др.) и ССО-АЭ в анамнезе (с инсультом, острым инфарктом миокарда – ОИМ).

Назначение фармакотерапии (в первую очередь статинов) показано всем пациентам с выявленными ССЗ-АЭ и лицам с высоким риском развития ССО. Группа среднего риска нуждается в более детальном изучении [6, 8].

Суждение о наличии или отсутствии ССЗ-АЭ обычно базируется на результатах сбора жалоб, анамнеза и клинического обследования (инструментальные методы диагностики «подключаются» в дальнейшем при наличии показаний). Обратим внимание на то, что, за некоторыми исключениями, современные клинические рекомендации не требуют проводить у пациентов активный поиск субклинического атеросклероза.

В последней (2016 г.) редакции рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике [6] такой простой и удобный метод, как ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, исключен из рекомендуемых к использованию в качестве скринингового. В документе указано, что оценка толщины интимы–медии (ТИМ) более не рекомендуется к использованию в повседневной практике (уровень доказательности III/A). Это обусловлено тем, что процесс диффузного утолщения интимы совсем не обязательно протекает параллельно с аккумуляцией липидов, он может наблюдаться и у пациентов без атеросклероза [1, 9].

При этом поиск АСБ может использоваться в качестве «модификатора риска» (см. ниже) в ряде случаев (уровень доказательности IIb/B). Такая трактовка размывает границы применения УЗИ в поиске субклинического атеросклероза и может вводить практикующих врачей в заблуждение.

Российские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2017) [9] предлагают также придерживаться этого подхода. В них особо подчеркнуто, что локальное увеличение ТИМ более чем на 1,5 мм с протрузией участка с утолщением интимы–медии в просвет сосуда служит критерием наличия АСБ. Отмечено, что наибольшую пользу может принести «комбинированное» УЗИ сонных артерий с оценкой числа и особенностей АСБ и ТИМ.

Несмотря на клинико-экономическую эффективность и простоту общепринятого [5, 6, 8] подхода, его применение сопряжено, с одной стороны, с «выпадением» из поля зрения врача пациентов с субклиническим атеросклерозом, которые могут быть ошибочно распределены в группы низкого или среднего риска, с другой – с избыточным назначением фармакотерапии пациентам из группы «среднего» и даже «высокого» риска, у которых отсутствует атеросклеротическое поражение артерий.

Определение риска развития ССЗ в рамках первичной профилактики: вопросы практического использования клинических рекомендаций

Первичную профилактику ССЗ регламентируют 3 основные категории клинических рекомендаций:

1. Рекомендации по профилактике ССЗ (общие) [6, 9];
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) [10, 11];
3. Рекомендации по лечению дислипидемии [5, 8, 12].

Кроме того, вопросы первичной профилактики ССЗ отражены в Клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета (СД) [13] и ожирения [14, 15].

Такое обилие документов, нередко противоречащих друг другу, создает существенные сложности в работе врача. Можно считать рациональным применение этих рекомендаций следующим образом:

- у пациентов с СД следует использовать специализированные рекомендации [13];
- рекомендации по лечению дислипидемии [8, 12] наиболее удобны в работе с пациентами с высоким уровнем атерогенных липидов;
- оценка риска развития ССЗ у пациентов с АГ представляет собой отдельную задачу. Это обусловлено тем, что патофизиология поражения органов-мишеней при АГ (особенно на начальных стадиях) кардинально отличается от прогрессирования атеросклероза и развития его осложнений. Поэтому при оценке риска развития ССО у пациентов с АГ следует пользоваться отдельными инструментами, отраженными в рекомендациях по лечению АГ [10, 11].

Оценка риска развития ССО в отсутствие симптомов у пациента без ССЗ-АЭ в анамнезе

Для оценки риска требуются следующие данные: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, пол, возраст, уровень артериального давления, отношение к курению, уровень глюкозы в крови, общего холестерина, а также семейный анамнез.

Диагностированный СД 2-го типа позволит отнести пациента в группу высокого риска (или очень высокого при наличии поражения органов-мишеней или одного особо значимого фактора риска, такого как курение, значительное, свыше 180 и/или 110 мм рт. ст., повышение АД или выраженная дислипидемия).

Выявленная АГ будет обуславливать необходимость развернутой оценки поражения органов-мишеней: при их наличии пациент также будет отнесен в группу высокого или очень высокого риска.

Таким образом, обнаруженное при обследовании по поводу СД 2-го типа или АГ поражение органов-мишеней (даже субклиническое) выводит пациента из группы первичной профилактики в поле вторичной профилактики. В этом случае его индивидуальный риск развития ССЗ и последующее развитие заболевания определяются конкретными патоморфологическими изменениями [16]. Ведение таких пациентов основывается на результатах РКИ, в которые включались пациенты с бессимптомным поражением органов-мишеней.

Еще одна стоящая особняком клиническая группа – пациенты с высокой дислипидемией (уровень общего холестерина – ОХС – более 8 ммоль/л и/или холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛНП – выше 4,9 ммоль/л). С точки зрения «общих» рекомендаций по профилактике ССЗ такие пациенты «автоматически» относятся в группу высокого риска; при этом крайне важно исключить у них семейную гетерозиготную форму дислипидемии, при которой требуется особый подход.

Особого обсуждения требует группа пациентов без СД и без обусловленного АГ поражения органов-мишеней в отсутствие симптомов старше 40–50 лет.

(Следует отметить, что «общие» клинические рекомендации описывают подход к профилактике ССЗ у мужчин и женщин старше 40–50 лет. У молодых пациентов без высокой АГ, поражения органов-мишеней или семейной гиперхолестеринемии обычно требуется изменение образа жизни. Первичная профилактика ССО-АЭ у пожилых пациентов (старше 65–75 лет) также имеет ряд особенностей, освещение которых выходит за рамки данной работы.)

Ключевое значение при определении стратегии их ведения имеет оценка риска развития ССЗ. Далее мы будем использовать классификацию по шкале SCORE (эта система оценки риска подробно разобрана в [6]), как наиболее привычную для России.

Оценка по SCORE позволяет распределять пациентов в группы:

- очень высокого [добавленного] риска (SCORE $\geq 10\%$, «процент» обозначает риск развития фатального ССО, обусловленного атеросклерозом);
- высокого риска (SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$),
- среднего риска (SCORE $\geq 10\%$ и $< 5\%$) и
- низкого риска (SCORE $< 1\%$).

Уже на этом этапе, без привлечения инструментальных методов, могут появиться данные, позволяющие рекласифицировать риск. Повысить категорию риска (из низкого в средний, из среднего – в высокий) позволяют [6]:

- низкий социально-экономический статус, социальная изоляция или отсутствие социальной поддержки и другие психологические факторы;
- отягощенный по преждевременно развившимся ССЗ семейный анамнез.

Таблица 1. Сравнительная характеристика инструментальных исследований, позволяющих провести рекласификацию риска развития ССО-АЭ

Метод	Доступность	Преимущества	Недостатки	Может использоваться для рекласификации риска
Оценка ЛПИ	Высокая, необходим аппарат УЗИ, простое обучение	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая стоимость. • Простота и скорость проведения 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточно высокая специфичность. • Неинформативно о наличии атеросклеротического поражения артерий ног 	Да
Аппаратные методики оценки жесткости сосудистой стенки (аппланационная тонометрия, фотоплетизмография и др.)	Определяется наличием аппарата, медицинский персонал может быть быстро обучен методике	<ul style="list-style-type: none"> • Простота выполнения. • Ряд устройств можно использовать на дому 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет прямой визуализации АСБ. • Ограниченная информация о прогностическом значении 	Нет
УЗИ сонных артерий для выявления АСБ	Умеренная, необходим аппарат УЗИ и квалифицированный специалист	Позволяет быстро и неинвазивно оценить наличие субклинического атеросклероза	<ul style="list-style-type: none"> • Суждение о наличии атеросклероза делается на основании изучения небольшого участка артерии, не оценивается вовлеченность КА. • Зависимость от опыта и квалификации диагноста 	Да
Оценка ККИ с помощью КТ	Низкая, необходимы томограф и квалифицированный специалист	<ul style="list-style-type: none"> • Точная оценка степени атеросклеротического поражения коронарного русла. • Высокая воспроизводимость. • Позволяет провести точный перерасчет риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Ионизирующее излучение. • Не позволяет визуализировать некальцинированные фиброатеромы. • Не подходит для лиц с клаустрофобией. • Относительно высокая стоимость 	Да
Оценка функции эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая в случае обычной манжеточной пробы (необходим аппарат УЗИ). • Другие методики требуют специального оборудования 	<ul style="list-style-type: none"> • Простота проведения теста. • Возможность диагностики наиболее ранних стадий атеросклеротического поражения артерий 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет прямой визуализации АСБ. • Ограниченная информация о прогностическом значении. • Некоторые методики плохо стандартизованы и зависимы от опыта и квалификации диагноста 	Нет

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; АСБ – атеросклеротическая бляшка; УЗИ – ультразвуковое исследование; КА – коронарные артерии; ККИ – индекс кальциноза коронарных артерий; КТ – компьютерная томография. В таблицу не включены визуализация АСБ с применением магнитно-резонансной томографии, методики, основанные на позитронно-эмиссионной томографии, а также оптическая когерентная томография и внутрисосудистый ультразвук. Это связано с тем, что в настоящее время еще не опубликованы результаты качественных проспективных исследований, изучавших возможности этих методов в первичной профилактике ССО-АЭ. Освещение вторичной профилактики выходит за границы данной работы.

Ряд сопутствующих заболеваний, сопряженных с выраженным системным воспалением (в частности, ревматоидный артрит), также требуют перерасчета риска (путем умножения степени риска на 1,5).

Лучевые маркеры атеросклероза в первичной профилактике ССО-АЭ

Ключевые лучевые маркеры атеросклероза, которые можно использовать в повседневной клинической практике, указаны в табл. 1.

Итак, можно выделить 3 дополнительных инструментальных «модификатора риска»:

- лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ);
- наличие АСБ в сонных артериях по данным УЗИ;
- повышенный индекс кальциноза коронарных артерий – КА (ККИ, оценивается с помощью компьютерной томографии – КТ).

Эти исследования (см. табл. 1) также не рекомендованы в качестве скрининговых в широкой клинической практике, но, с точки зрения авторов клинических рекомендаций, «могут применяться для уточнения степени риска, который оказывается на уровне пороговых значений, что влияет на принятие решения».

Данные тесты не просто позволяют провести рекласификацию уровня риска. Высокий ЛПИ свидетельствует о гипертензионном поражении сосудов. Высокий ККИ или наличие АСБ в сонных артериях по сути позволяют выявить субклинический атеросклероз, наличие которого кардинально меняет концепцию профилактики.

Кому назначать статины в рамках первичной профилактики ССО-АЭ?

В отличие от вторичной профилактики, при которой ответ очевиден (назначение фармакотерапии необходимо всем пациентам), решение о назначении статинов пациентам в отсутствие симптомов (особенно без высокой дислипидемии) на практике нередко вызывает затруднения.

Согласно Рекомендациям EAS по лечению дислипидемий (2016 г. [8]), для того чтобы выбрать тактику лечения, нужно соотнести степень вычисленного по шкале SCORE риска и уровень холестерина ЛНП (табл. 2).

При кажущейся простоте таблицы можно отметить некоторые сложности в трактовке полученных с ее помощью рекомендаций.

Во-первых, врачу, особенно занимающемуся лечением тяжелых болезней, очень трудно осознать рискованный подход (практикующие врачи нередко спрашивают: «как можно лечить риск?»). Во-первых

Во-вторых, степень риска не всегда связана с реальным уровнем атеросклеротического поражения сосудов. Природа атеросклероза такова, что он нередко прогрес-

сирует «безмолвно», а проявляется молниеносно – катастрофическими ССО. И если следовать стандартному пути оценки риска, без привлечения лучевых биомаркеров, то нельзя понять, есть ли у пациента АСБ. И если АСБ имеются, то какова их морфология (так как, с точки зрения патологической анатомии, морфология АСБ в значительной мере определяет риск разрыва или эрозии).

В-третьих, многие пациенты попадают в группу среднего риска, «желтую» зону (ситуация, при которой возможно как назначить фармакотерапию, так и отсрочить ее начало).

В-четвертых, в популяции пациентов, отнесенных в группы низкого и среднего риска, происходит наибольшее число ССО. Это связано как с тем, что они численно преобладают в популяции, так и с несовершенством используемых инструментов оценки риска.

Наконец, переговоры о начале применения гиполипидемических препаратов у ощущающих себя здоровыми пациентов (с высоким или средним риском) представляют для врача существенные сложности. Большинству клиницистов проще обсуждать с пациентом выявленную болезнь, чем говорить о предотвращении ССО в отдаленном будущем, принимая ответственность за возможные побочные эффекты от фармакотерапии.

«Оценка рисков» против «прямого использования данных РКИ» в выборе стратегии первичной профилактики

Под прямым использованием данных РКИ мы подразумеваем назначение фармакотерапии на основании полученных в ходе РКИ данных о том, какие профилактические меры, в том числе лекарственные препараты, эффективно предотвращают ССЗ-АЭ, и конкретно в каких клинических группах пациентов была доказана их эффективность.

Этот подход можно в некоторой мере противопоставить эпидемиологическому подходу, базирующемуся на оценке абсолютного риска.

Статины предотвращают ССО с различной эффективностью в разных клинических группах, и не всегда их применение приносит пользу в группах «высокого» риска. В частности, в четырех наиболее адекватно спланированных РКИ (CORONA, AURORA, GISSI-HF, 4D), суммарно включавших более 13 тыс. человек, применение статинов и значительное снижение уровня ХС ЛНП не приводило к статистически значимому снижению частоты развития ССО [17].

В то же время статины эффективно предотвращали ССО в популяциях пациентов, формально (по данным оценки риска по традиционным шкалам, например SCORE) относящихся к группам среднего и низкого абсолютного риска (исследования JUPITER [18], HOPE-3

Таблица 2. Определение тактики лечения пациентов исходя из риска развития ССЗ и уровня ЛНП

Общий риск развития ССЗ по SCORE, %	Уровень холестерина ЛНП				
	<70 мг/дл (<1,8 ммоль/л)	70–100 мг/дл (1,8–2,6 ммоль/л)	100–155 мг/дл (2,6–4,0 ммоль/л)	155–190 мг/дл (4,0–4,9 ммоль/л)	≥190 мг/дл (≥4,9 ммоль/л)
<1	Без интервенции в отношении липидов	Без интервенции в отношении липидов	Без интервенции в отношении липидов	Без интервенции в отношении липидов	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос о назначении лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле
≥1 до <5	Без интервенции в отношении липидов	Без интервенции в отношении липидов	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос назначения лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос назначения лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос назначения лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле
≥5 до <10 или высокий риск	Без интервенции в отношении липидов	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос назначения лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле	Изменение образа жизни и фармакотерапия	Изменение образа жизни и фармакотерапия	Изменение образа жизни и фармакотерапия
≥10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, рассмотреть вопрос назначения лекарственных препаратов при неудовлетворительном контроле	Изменение образа жизни и фармакотерапия	Изменение образа жизни и фармакотерапия	Изменение образа жизни и фармакотерапия	Изменение образа жизни и фармакотерапия

ЛНП – липопротеины низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Подсчет риска по SCORE рекомендовано проводить у пациентов старше 40 лет без СД, ССЗ и хронической болезни почек в отсутствие симптомов. Пациенты с наличием подтвержденных ССЗ относятся к группам высокого и очень высокого риска [6, 8].

[19], AFCAPS/TexCAPS [20], в которые суммарно были включены более 44 тыс. пациентов).

Клинические рекомендации по профилактике ССО [6] отдельно оговаривают нецелесообразность повседневной оценки дополнительных биохимических маркеров при оценке риска развития ССО (уровень доказательности III/B). Это входит в прямое противоречие с данными исследования JUPITER [18], в котором наибольшую пользу от применения розувастатина получали пациенты с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), который также служил критерием включения в исследование.

Если применять данные качественных РКИ непосредственно в клинической практике, то статины следует назначать в рамках первичной профилактики лицам старше 50 лет, у которых имеются следующие факторы риска: СД (CARDS) [21]; повышенный уровень ХС ЛНП (WOSCOPS) [22]; низкий уровень ХС ЛВП (AFCAPS) [20]; повышенный уровень вч-СРБ (JUPITER) [18].

Наибольшее значение необходимо придавать приверженности больных к лечению. Следует использовать высокие дозы статинов, целевая доза статина должна быть близка к максимально допустимой, если она хорошо переносится пациентом и отсутствуют побочные эффекты.

При непереносимости или недостаточной эффективности статинов возможно использовать ингибито-

ры PCSK9 (пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа). Их можно использовать как в комбинации со статинами, так и в виде монотерапии. Альтернативой третьего ряда служит эзетемиб. Применение иных нестатиновых гиполипидемических препаратов нецелесообразно ввиду того, что не доказано их положительное влияние на прогноз заболевания. Исключением могут служить редкие клинические ситуации, такие как необходимость применения фибратов для снижения риска развития острого панкреатита при сверхвысоких уровнях триглицеридов [8].

Кому назначать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в рамках первичной профилактики ССО-АЭ?

Результаты большинства последних мета-анализов не подтверждают гипотезу о том, что применение АСК приводит к существенному снижению частоты развития ССО. С учетом повышения риска развития желудочно-кишечных и интракраниальных кровотечений на фоне его применения, в настоящее время АСК не одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) как средство первичной профилактики ССЗ.

Рекомендации USPSTF по применению АСК учитывают ее возможный профилактический эффект в отно-

шении колоректального рака. Согласно рекомендациям USPSTF (2016) [23], АСК целесообразно применять у пациентов 50–59 лет с 10-летним риском развития ССО-АЭ, превышающим 10%, с низким риском кровотечений, планируемой продолжительностью жизни более 10 лет при желании принимать АСК более 10 лет.

Члены Европейского общества кардиологов [6] также не рекомендуют применение АСК в рамках первичной профилактики (т. е. у пациентов без клинически значимых ССЗ).

Возможно, обсуждаемые далее радиологические биомаркеры помогут выделить группу пациентов с субклиническим бессимптомным атеросклерозом, которые могут получить пользу от применения АСК.

Использование оценки ККИ при инициации гиполипидемической терапии в первичной профилактике ССО-АЭ

Исследование ККИ с использованием бесконтрастной низкодозовой (доза излучения составляет примерно 1 мЗв, что сопоставимо с билатеральной маммографией) КТ КА позволяет достаточно точно определить, имеется ли у пациента атеросклеротическое поражение КА или нет [24]. Нулевой ККИ практически полностью исключает наличие гемодинамически значимых стенозов КА [25]. Таким образом можно получить информацию о том, привела ли совокупность всех факторов риска у конкретного человека к развитию атеросклероза или нет. Крайне важно понимать, что уровень ККИ отражает степень не только атеросклеротического поражения сердца, но и в целом атеросклеротического поражения артерий организма [26]. ККИ помогает интегрировать влияние традиционных, новых, а также генетических факторов риска и сделать точное суждение о наличии атеросклеротической болезни сердца.

Повышение ККИ ассоциировано с ростом риска развития фибрилляции предсердий, рака, инсульта и сердечной недостаточности [1].

С эпидемиологической точки зрения можно говорить о решении вопроса о том, идет ли речь об «истинной» первичной профилактике или все же о вторичной (в случае, если у пациента развился субклинический атеросклероз КА). В терминах профилактической кардиологии после оценки ККИ возможна реклассификация риска.

В случае нулевого ККИ риск развития ССО-АЭ можно считать очень низким – около 1% в год (или 2–5 случаев ССО-АЭ на 1000 пациенто-лет) [27]. Наличие или отсутствие коронарного кальция помогает уточнить прогноз даже у пациентов старше 70 лет [28].

Оценка ККИ может иметь ключевое значение при решении вопроса о необходимости назначения статинов в рамках первичной профилактики. Предлагаемый

алгоритм практического использования оценки ККИ показан на рис. 1.

Европейские рекомендации по профилактике ССЗ относят к группе высокого риска пациентов с ККИ выше 300 единиц Agatston [6]. Авторы крупного проспективного исследования MESA (MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Мультиэтническое исследование атеросклероза), изучавшие течение атеросклероза, считают «высоким» (и требующим назначения статинов) уровень ККИ, превышающий 100 единиц Agatston [29].

Наша точка зрения совпадает с мнением отечественных авторов и исследователей Клиники Мейо, которые полагают, что очень важное значение при принятии решения о назначении статинов в рамках первичной профилактики ССО-АЭ имеет факт наличия или отсутствия коронарного кальция [30–32].

Следующие клинические группы могут получить наибольшую пользу от оценки уровня ККИ:

1. Пациенты с 10-летним риском развития ССО-АЭ в диапазоне от 5 до 20%, по данным различных шкал оценки риска, в случае, если не удастся определить, относится ли пациент к группе высокого или низкого риска, а также когда реклассификация имеет большое значение для решения вопроса о назначении статинов. У получающих статины пациентов с указанным риском определение ККИ может дать информацию о том, необходимо ли повышение дозы статина.
2. Пациенты с низким (менее 5%) риском развития ССЗ-АЭ, по данным шкал, учитывающих только традиционные факторы риска, в случае, если есть основания полагать, что риск оказывается ошибочно заниженным. Согласно российским и международным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [6, 9] и по лечению АГ [10], степень риска может оказаться недооцененной у лиц с отягощенным по ССЗ семейным анамнезом, с хроническими заболеваниями, сопряженными с системным воспалением, с эректильной дисфункцией и с психическими заболеваниями.
3. Пациенты, которым показана терапия статинами, но она не проводится ввиду относительных или абсолютных противопоказаний или же нежелания пациента принимать статины. Повышение уровня коронарного кальция может быть веским основанием для того, чтобы начать терапию статинами при наличии относительных противопоказаний (например, при уровне трансаминаз, превышающем верхнюю границу нормы не более чем в два раза), а также может помочь убедить пренебрегающих профилактикой пациентов в необходимости применения статинов. В случае абсолютных противопоказаний к применению статинов высокий уровень коронарного кальция может служить основа-

Рисунок 1. Оценка коронарного кальция в решении вопроса о необходимости инициации терапии статинами

ККИ – индекс кальциноза коронарных артерий; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ССО-АЭ – сердечно-сосудистые осложнения атеросклеротической этиологии.

нием для профилактики ССО-АЭ гиполипидемическими препаратами, не относящимися к группе статинов.

- При высоком риске внезапной сердечной смерти (ВСС), когда знание о наличии субклинического атеросклероза необходимо для решения вопроса о назначении статинов или иных гиполипидемических препаратов (известно, что статины снижают риск у пациентов с ишемической кардиомиопатией [33]).

Кроме того, значение коронарного кальция можно использовать в качестве аргумента, позволяющего точно определить риск развития осложнений ИБС с применением калькулятора MESA [34]. Алгоритм, позволяющий рассчитать общий риск развития ССО-АЭ (включая риск инсульта) на основании результатов исследования MESA с учетом уровня ККИ, в настоящий момент находится в разработке.

Встает вопрос, нужно ли повторять исследование ККИ, и если да, то насколько часто следует это делать. В англоязычной литературе применительно к данной ситуации даже появилось такое понятие, как «гарантийный срок» («warranty period»), отражающий среднее число лет, в течение которых отмечается повышение ККИ у пациентов с исходно нулевым значением ККИ [30].

Так только у 25% пациентов, у которых изначально отмечается нулевой ККИ, появление коронарного кальция (повышение ККИ) отмечается спустя 4 года [35]. Поэтому, по экспертным оценкам, повторное исследование следует делать не чаще одного раза в 5 лет [30]. Пациенты с ненулевым ККИ не нуждаются в повторных исследованиях [1, 30], кроме ситуации, когда исследование ККИ нужно для оценки прогрессирования коронарного атеросклероза. Например, это может быть

важно при решении вопроса о повышении дозировок статинов или подключении ингибиторов PCSK9 у пациентов с гетерозиготной формой гиперхолестеринемии с субоптимальным контролем уровней липидов.

Новые лучевые биомаркеры: перспективы применения в рамках первичной профилактики ССО-АЭ

Несмотря на очень высокий потенциал ККИ в рекласификации риска, он не позволяет идентифицировать небольшие «мягкие» АСБ, полностью лишённые кальция. Ими может быть представлено поражение сосудов на ранних стадиях атеросклероза, их прогрессирование в дальнейшем может быть сопряжено с повышением риска развития ССО-АЭ.

Наличие «мягких» АСБ можно уверенно исключить при проведении МСКТ КА, однако это исследование сопряжено с большей лучевой нагрузкой, требует введения контрастного вещества и более высокой квалификации радиолога, трактующего результаты исследования [36].

Можно предложить использовать МСКТ КА в наиболее сложных в плане оценки риска случаях у пациентов с нулевым ККИ для того, чтобы дать ответ на вопрос о наличии или отсутствии субклинического атеросклероза.

В случае обнаружения АСБ в КА пациент будет относиться в группу высокого риска. Степень риска развития ССЗ-АЭ определяется также характеристиками АСБ, в частности, их подверженности разрывам и эрозиям фиброзной покрышки.

Степень атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) служит одним из луче-

вых биомаркеров, отражающих общее прогрессирование коронарного атеросклероза [37]. Исследование PARADIGM, включавшее пациентов с ИБС, показало, что необструктивное поражение ствола ЛКА связано с наличием склонных к разрыву и эрозии АСБ и быстрым прогрессированием атеросклероза во всем коронарном русле.

Поиск радиологических биомаркеров «низкой стабильности» АСБ является одним из наиболее перспективных направлений на стыке радиологии и кардиологии.

Результаты коронарной КТ-ангиографии, проведенной на современном томографе с высоким разрешением, позволяют количественно или полуколичественно оценить такие характеристики АСБ, как толщина фиброзной покрышки, степень гетерогенности и кальциноза АСБ, расположение и объем липидного ядра.

К сожалению, существующие в настоящее время модели оценки риска, основанные на анализе характеристик АСБ, недостаточно проработаны для того, чтобы начать их практическое использование для определения тактики первичной профилактики.

У пациентов с ИБС крупные гетерогенные и «мягкие» (АСБ ≤ 50 – 53 HU [единицы Хаунсфилда]) с тонкой фиброзной покрышкой и массивным липидным ядром традиционно расцениваются как рискованные в отношении разрыва с последующим развитием ОИМ [38, 39].

В исследовании PARADIGM такие характеристики расположенных в стволе ЛКА бляшек, как объем фиброзного, фиброзно-липидного компонентов и некротического ядра, не были связаны со степенью прогрессирования атеросклероза. Надежными предикторами прогрессирования коронарного атеро-

склероза служили общий объем АСБ, расположенных в ЛКА, и объем кальцифицированного компонента АСБ [37].

В эпоху применения статинов все чаще виновниками коронарных катастроф становятся небольшие АСБ с небольшим липидным ядром, толстой фиброзной покрышкой и низким уровнем воспаления. Главным механизмом развития ОИМ в данном случае является эрозия интимы, обусловленная апоптозом эндотелия или микрокальцинатами [40].

Причиной ОИМ могут служить как разрыв фиброзной покрышки атеромы, так и ее эрозия. Подверженные разрыву атеромы обладают тонкой фиброзной покрышкой, большим некротическим липидным ядром и высоким уровнем воспаления. Склонные к эрозии атеромы обладают плотной фиброзной покрышкой, небольшим липидным ядром и низкой инфильтрацией «провоспалительными» макрофагами и лимфоцитами (рис. 2).

Имеющиеся методики не позволяют надежно отличать «истинно стабильные» АСБ от фиброатером с толстой фиброзной покрышкой с высоким риском развития эрозии.

Ввиду того что микрокальцинаты играют важную роль в развитии эрозий, их поиск с применением инвазивных и неинвазивных методов исследования КА может быть одним из путей, которые позволят уточнить риск развития не только разрыва, но и эрозии АСБ.

Заключение

В настоящее время мы наблюдаем изменение парадигмы первичной профилактики. Подход, основанный на «оценке риска», постепенно уступает место решениям,

Рисунок 2. Альтернативные механизмы развития тромбоза, связанные с разрывом атеромы и эрозией поверхности атеромы

принимаемым на основании результатов проспективных исследований, отвечающих на вопросы, какие средства и у каких конкретно клинических групп пациентов эффективны в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Применение неинвазивных лучевых биомаркеров атеросклероза, таких как уровень коронарного кальция, наличие и степень стабильности атеросклеротической бляшки, позволяет реализовать персонализированный подход к первичной профилактике ССО-АЭ, интегриру-

ющий эпидемиологические аспекты с данными клинических исследований. Точное знание степени атеросклеротического поражения сосудов у конкретного пациента может быть ключевым фактором при определении оптимальной концепции первичной профилактики ССО-АЭ, в том числе при решении вопроса о необходимости начала терапии статинами.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2-Volume Set. Tenth edition. -Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015. - 2040p. ISBN 978-1-4557-5134-1
2. Kopylov Ph. Yu., Bykova A. A., Shchekochikhin D. Yu., Elmanaa Kh. E., Dzyundzya A. N., Vasilevsky Yu. V. et al. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries – modern approaches to diagnosis and treatment. Therapeutic Archive. 2017;89(4):95–100. [Russian: Копылов Ф. Ю., Быкова А. А., Щечкохихин Д. Ю., Елманаа Х. Э., Дзюндзя А. Н., Василевский Ю. В. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий – современные подходы к диагностике и лечению. Терапевтический Архив. 2017;89(4):95–100]
3. Belenkov Yu. N. Cardiology in our country. What will it be tomorrow. Creative cardiology. 2007;1–2:11–9. [Russian: Беленков Ю. Н. Кардиология в нашей стране. Какой она будет завтра. Креативная Кардиология. 2007;1–2:11–9]
4. Ternova E. S., Volel B. A., Troshina D. V., Zakharov V. V., Kopylov Ph. Yu. Personalized approach to treatment and rehabilitation in patients with cardiovascular diseases (on the model of arterial hypertension and chronic heart failure). Russian Journal of Cardiology. 2017;22(7):152–61. [Russian: Терновая Е. С., Волеа Б. А., Трошина Д. В., Захаров В. В., Копылов Ф. Ю. Персонализированный подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (на модели артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности). Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):152–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-152-161
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486–97. PMID: 11368702
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
7. Loprinzi PD. Objectively-measured physical activity and predicted 10-yr risk for a first atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event using the pooled cohort risk equations among US adults. International Journal of Cardiology. 2015;199:31–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.161
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
9. Boytsov S. A., Pogossova N. V., Bubnova M. G., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Yeganyan R. A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Егян Р. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs151
11. Chazova I. E., Ratova L. G., Boytsov S. A., Nebieridze D. V., Karpov Yu. A., Belousov Yu. B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic Hypertensions. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., Карпов Ю. А., Белоусов Ю. Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
12. Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22]
13. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs108
14. Gadekar T, Cariappa MP. Overweight and obesity management guidelines 2016. Medical Journal Armed Forces India. 2017;73(1):100. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.11.014
15. Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S. National clinical guidelines for obesity: concept and perspectives. Journal of Volgograd State Medical University. 2017;1(61):134–40. [Russian: Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;1(61):134–40]

16. Drapkina O. M., Ashikhmin Ya. I. Subclinical atherosclerosis: "portrait" of the disease, diagnosis and prevention of cardiovascular complications. Russian Heart Journal. 2011;10(6):369–76. [Russian: Драпкина О. М., Ашихмин Я. И. Субклинический атеросклероз: "портрет" болезни, диагностика и профилактика сердечно-сосудистых катастроф. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011;10(6):369–76]
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. New England Journal of Medicine. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2016;374(21):2021–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176
20. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279(20):1615–22. PMID: 9613910
21. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W et al. LADA and CARDS: A Prospective Study of Clinical Outcome in Established Adult-Onset Autoimmune Diabetes. Diabetes Care. 2014;37(6):1643–9. DOI: 10.2337/dc13-2383
22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 1995;333(20):1301–8. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
23. Bibbins-Domingo K, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine. 2016;164(12):836–45. DOI: 10.7326/M16-0577
24. Sinitsyn V.E., Fomina I. G., Pisarev M. V., Gagarina N. V. Diagnostic and prognostic significance of detecting coronary calcification in the preclinical stage of coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(5):118–25. [Russian: Синицын В.Е., Фомина И.Г., Писарев М.В., Гagarина Н.В. Диагностическое и прогностическое значение выявления коронарного кальциноза на доклинической стадии ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(5):118–25]
25. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(2):451–7. PMID: 11216962
26. Sinitsyn V. E., Voronov D. A., Morozov S. P. The degree of coronary artery calcification as a prognostic factor for complications of cardiovascular diseases without clinical manifestations: the results of meta-analysis. Therapeutic Archive. 2006;78(9):22–7. [Russian: Синицын В.Е., Воронов Д.А., Морозов С.П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты мета-анализа. Терапевтический архив. 2006;78(9):22–7]
27. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(15):1657–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.066
28. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults 75 years old. European Heart Journal. 2012;33(23):2955–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs230
29. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(2):221–30. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
30. Michos ED, Blaha MJ, Blumenthal RS. Use of the Coronary Artery Calcium Score in Discussion of Initiation of Statin Therapy in Primary Prevention. Mayo Clinic Proceedings. 2017;92(12):1831–41. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.10.001
31. Belkind M.B., Sinitsyn V. E., Lyakishev A.A., Naumov V.G., Ternovoi S. K. Coronary calcium and statin treatment. Therapeutic Archive. 2006;78(4):53–6. [Russian: Белькинд М.Б., Синицын В.Е., Лякишев А.А., Наумов В.Г., Терновой С.К. Коронарный кальций и лечение статинами. Терапевтический архив. 2006;78(4):53–6]
32. Boytsov S. A., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Rogoz A.N., Balakhonova T.V., Urazalina S. J. et al. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solution. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2010;1(1):8–14. [Russian: Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1(1):8–14]
33. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. National guidelines for determining risk and preventing sudden cardiac death (shortened version). The Russian Archives of Internal Medicine. 2013;4:5–15. [Russian: Шлякhto Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (сокращенная версия). Архив внутренней медицины. 2013;4:5–15]
34. MESA. MESA Risk Score Calculator. Av. at: <https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>.
35. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. New England Journal of Medicine. 2008;358(13):1336–45. DOI: 10.1056/NEJMoa072100
36. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031
37. Weir-McCall JR, Blanke P, Sellers SL, Ahmadi AA, Andreini D, Budoff MJ et al. Impact of Non-obstructive left main disease on the progression of coronary artery disease: A PARADIGM substudy. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2018;12(3):231–7. DOI: 10.1016/j.jcct.2018.05.011
38. Song F-X, Zhou J, Zhou J-J, Shi Y-X, Zeng M-S, Zhang Z-Y et al. The diagnosis of coronary plaque stability by multi-slice computed tomography coronary angiography. Journal of Thoracic Disease. 2018;10(4):2365–76. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.43
39. Hell MM, Motwani M, Otaki Y, Cadet S, Gransar H, Miranda-Peats R et al. Quantitative global plaque characteristics from coronary computed tomography angiography for the prediction of future cardiac mortality during long-term follow-up. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2017;18(12):1331–9. DOI: 10.1093/ehjci/jex183
40. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques: Current Opinion in Lipidology. 2017;28(5):434–41. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000440

Поступила 12.08.18 (Received 12.08.18)