

УДК 616.132.2-004.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>

Наличие коронарного кальция ассоциировано с изменением инструментальных и гуморальных маркеров симпатической активности у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Мальцева А.Н.¹, Дашеева А.¹, Завадовский К.В.¹, Гусакова А.М.¹, Сваровская А.В.¹, Ворожцова И.Н.¹, Анцифорова Е.Л.², Шадрина Ю.Л.²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии)

Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ишемической болезни сердца (ИБС) MESA, вариабельностью ритма сердца (ВРС), молекулярными маркерами симпатической активности и наличием или отсутствием кальция в коронарных артериях (КА) у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 30 пациентов с подозрением на ИБС, которым посредством коронарной компьютерной томографической ангиографии был идентифицирован как минимум один стеноз КА менее 70% с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$ по данным трансторакальной эхокардиографии. Вариабельность ритма сердца исследовали посредством суточного мониторинга электрокардиограммы, анализируя показатели временного и спектрального анализа. У всех пациентов были взяты образцы крови для измерения копептина, катестатина, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и аминоконцевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Статистический анализ проводился после разделения исследуемой популяции на две подгруппы в зависимости от величины индекса коронарного кальция (coronary calcium (Agatston) score; ИКК): 1-я группа (ИКК 0, $n = 11$) и 2-я группа (ИКК >0 , $n = 19$).

Результаты. Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляции ИКК с показателями липидного спектра: общим холестерином и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = -0,36$ и $r = -0,40$ соответственно), возрастом коронарных артерий ($r = 0,77$), индексом 10-летнего риска ИБС MESA ($r = 0,78$) и с 10-летней вероятностью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($r = 0,39$). Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что наличие кальция в коронарных артериях (ИКК >0) у пациентов с необструктивным поражением КА независимо связано с отягощенным семейным анамнезом ИБС [отношение шансов (ОШ) 1,92, $p = 0,0011$]; показателями ВРС [NN (ОШ 1,75, $p = 0,0001$); SDANN (ОШ 1,43, $p = 0,0136$); pNN50 (ОШ 1,34; $p = 0,0153$); rMSSD (ОШ 1,88; $p = 0,0793$)] и холестерина липопротеидов высокой плотности (ОШ 1,09; $p = 0,0111$). Определены пороговые значения ХС ЛПНП ($\leq 1,82$ ммоль/л; AUC = 0,72; $p = 0,002$) и копептина ($\leq 0,485$ нг/мл; AUC = 0,672; $p = 0,021$) и комбинации вЧСРБ с катестатином (вЧСРБ $\leq 1,21$ г/л и катестатин $\leq 138,1$ нг/мл; AUC = 0,674; чувствительность 56,2%; специфичность 82,2%; $p = 0,021$), которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркеров, ассоциированных с наличием коронарного кальция.

Заключение. Наличие кальция в коронарных артериях у пациентов с необструктивным поражением КА ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС, дезинтеграцией вегетативной

✉ Гракова Елена Викторовна, gev@cardio-tomsk.ru

регуляции работы сердца, выражающейся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, и снижением уровней ХС ЛПНП.

Ключевые слова: коронарный кальций, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, вариабельность ритма сердца, маркеры симпатической активности, резерв миокардиального кровотока, микроваскулярная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках прикладного научного исследования «Новые интегративные высокотехнологичные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца» № 123051500131-6.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018).

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., Дашеева А., Завадовский К.В., Гусакова А.М., Сваровская А.В., Ворожцова И.Н., Анцифорова Е.Л., Шадрин Ю.Л. Наличие коронарного кальция ассоциировано с изменением инструментальных и гуморальных маркеров симпатической активности у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):14–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>.

Coronary calcium associated with changes in instrumental and humoral markers of sympathetic activity in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Maltseva A.N.¹, Dasheeva A.¹, Zavadovsky K.V.¹,
Gusakova A.M.¹, Svarovskaya A.V.¹, Vorozhtsova I.N.¹, Antsifirova E.L.², Shadrina Yu.L.²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the associations between sequential factors of the 10-year coronary heart disease (CHD) risk index MESA, heart rate variability (HRV), molecular markers of sympathetic activity and the presence or absence of calcium in the coronary arteries (CA) in patients with non-occlusive coronary atherosclerosis.

Materials and methods. A total of 30 patients with suspected CHD, as a result of which at least one CA stenosis < 70% with a left ventricular ejection fraction ≥ 50% according to transthoracic echocardiography was identified using coronary computed tomography angiography. HRV was studied by means of daily monitoring of electrocardiograms, analyzing the parameters of time and spectral analysis. All patients had blood samples taken to measure copeptin, catestatin, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Statistical analysis was performed after dividing the distribution into two subgroups depending on the value of the coronary calcium index (coronary calcium Agatston score; CCI): group 1 (CCI 0, $n = 11$) and group 2 (CCI > 0, $n = 19$).

Results. Statistically significant ($p < 0.05$) correlations of CCI with lipid damage indices were established regarding total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r = -0.36$ and $r = -0.40$, respectively), coronary artery age ($r = 0.77$), 10-year coronary heart disease risk index MESA ($r = 0.78$) and 10-year prognosis of adverse cardiovascular events ($r = 0.39$). Multivariate regression analysis showed that the presence of coronary artery indices (CCI > 0) in patients with non-obstructive coronary artery lesions is independently associated with a family history of coronary heart disease [odds ratio (OR) 1.92, $p = 0.0011$]; HRV indices [NN (OR 1.75, $p = 0.0001$); SDANN (OR 1.43, $p = 0.0136$); pNN50 (OR 1.34; $p = 0.0153$); rMSSD (OR 1.88; $p = 0.0793$)] and high-density lipoprotein cholesterol (OR 1.09; $p = 0.0111$) were determined. The study determined threshold values of LDL-C

(≤ 1.82 mmol/L; AUC = 0.72; $p = 0.002$) and copeptin (≤ 0.485 ngm/L; AUC = 0.672; $p = 0.021$) and hsCRP with catestatin (hsCRP ≤ 1.21 g/L and catestatin ≤ 138.1 μ g/ml; AUC = 0.674; sensitivity 56.2%; $p = 0.021$), which in such patients can be used as markers associated with the presence of coronary calcium.

Conclusion. The presence of calcium in the coronary arteries in patients with non-obstructive lesions of the coronary arteries associated with an aggravated family history of CHD, disintegration of the autonomic heart regulation, which is expressed in the suppression of the activity of the parasympathetic division of the autonomic nervous system and the levels of reduction of LDL-C.

Keywords: coronary calcium, non-obstructive coronary atherosclerosis, heart rate variability, markers of sympathetic activity, myocardial blood flow reserve; microvascular dysfunction

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted as part of the applied scientific research “New integrative high-tech methods of diagnosis and treatment of ischemic heart disease” No. 123051500131-6.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Maltseva A.N., Dasheeva A., Zavadovsky K.V., Gusakova A.M., Svarovskaya A.V., Vorozhtsova I.N., Antsifirova E.L., Shadrina Yu.L. Coronary calcium associated with changes in instrumental and humoral markers of sympathetic activity in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):14–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-14-27>.

ВВЕДЕНИЕ

В век персонализированной медицины для обеспечения адекватной профилактики сердечно-сосудистой патологии, лидирующей в структуре смертности и заболеваемости трудоспособного населения, решающим фактором является своевременное выявление у людей риска сердечно-сосудистых событий. Интересным является тот факт, что абсолютный риск нередко значительно ниже, чем риск, прогнозируемый, например, по Фрамингемской шкале риска нефатального инфаркта миокарда или сердечной смерти в ближайшие 10 лет [1–4]. Безусловно, что для Российской Федерации, поскольку высокая смертность среди лиц трудоспособного возраста, не имеющих доказанных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остается достаточно высокой, проблема ранней оценки риска и инструментов его стратификации весьма актуальна.

В этом направлении в нашей стране сделано немало, в частности, в статье С.А. Бойцова и соавт. [1] приводятся сведения о том, что отечественная шкала оценки риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет, основанная на системе SCORE и построенная впервые для населения России, разработана в Центре профилактической медицины; предложена автоматизированная система для неинвазивного мониторинга степени

риска развития ССЗ и их осложнений исследователями из Саратовского государственного медицинского университета [5]. Определенные успехи на этом пути были достигнуты также исследователями из Сибирского региона – Барнаула и Тюмени [5, 6].

В качестве одного из модификаторов риска при оценке риска ССЗ, согласно рекомендаций ESC 2018 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов с определенными допущениями (отсутствуют данные о влиянии на прогноз, необоснованные затраты для проведения коронарной компьютерной томографической ангиографии и функциональных визуализирующих тестов для обследования бессимптомных пациентов с низким риском, без сахарного диабета, с отсутствием семейного анамнеза ранней ишемической болезни сердца (ИБС) или анамнеза курильщика), было предложено рассматривать показатель коронарного кальция (индекс коронарного кальция, ИКК), поскольку он обеспечивает улучшение реклассификации на 66% по сравнению с традиционными факторами риска [3, 7].

Существует и другая точка зрения на целесообразность использования ИКК [8]. Так, эксперты Целевой группы по профилактическим услугам США (USPSTF), в отличие от рекомендаций ESC 2018 и АНА/ACC 2019/2018, приводят данные о том, что учет ИКК, по сравнению с нетрадиционными

ми факторами риска ССЗ, приводит к недостоверному повышению качества модели реклассификации. Несмотря на это, не стоит отрицать, что оценка коронарного кальция сердца вносит большой отдельный вклад в реклассификацию риска для конкретного пациента, в частности, по данным R.A. Groen и соавт. (2024), знание пациентами своего уровня кальция коррелирует с улучшением соблюдения режима лечения и более эффективной модификацией образа жизни [9].

В последние годы появляются отдельные данные о том, что высокая атеросклеротическая нагрузка тесно связана с эндотелиальной дисфункцией через иннервацию сосудистых стенок, которая опосредуется влиянием вегетативной нервной системы (ВНС), активностью ее симпатической и парасимпатической ветвей [10]. Имеются единичные данные о наличии дозозависимого эффекта статинами на чувствительность барорецепторов, симпатическую активность и регуляцию сердечно-сосудистых рефлексов [11]. Вместе с тем пути, которые опосредуют влияние ВНС на структуру и функцию сосудов и наоборот, сложны и недостаточно изучены, о чем свидетельствуют немногочисленные данные в научной литературе последних лет.

Известно, что независимым патобиологическим драйвером атеросклероза и связанных с ним патогенетическими путями сердечно-сосудистыми заболеваниями обоснованно принято считать эндотелиальную дисфункцию. Этот патологический сосудистый фенотип всех системных артерий характеризуется повреждающим действием вазоконстрикторных, провоспалительных и протромботических медиаторов, которые можно оценить по уровню гуморальных биомаркеров, на эндотелиальную сосудистую оболочку и приводит к нарушению способности эндотелия к восстановлению [12, 13]. Между тем данные о наличии интегративных патофизиологических перекрестных взаимодействиях гуморальных биомаркеров, ветвей вегетативной нервной системы во взаимосвязи с состоянием миокардиального кровотока на ранних стадиях развития атеросклероза в зависимости от его выраженности, оцениваемой по ИКК, явно недостаточно [2]. Интерес к изучению данной проблемы также легко объясним с точки зрения ее практической направленности, имея в виду поиск терапевтических мишеней и возможностей эффективной модификации образа жизни и приверженности пациентов к лечению.

Цель – изучить наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ИБС MESA, вариабельностью ритма сердца (ВРС), гуморальными маркерами симпатической активности

в зависимости от наличия или отсутствия кальция в коронарных артериях (КА) у пациентов неокклюзирующим коронарным атеросклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по оценке наличия взаимосвязи между традиционными факторами риска, вариабельностью ритма сердца и молекулярными и инструментальными маркерами симпатической активности и сердечно-сосудистого риска и их вклад в оценку 10-летнего индекса риска ИБС MESA представляет собой проспективное, одноцентровое, нерандомизированное клинически контролируемое исследование. Данные пациентов с подозрением на ИБС (жалобы на боли в области сердца и и (или) одышку при физической нагрузке) были собраны и проанализированы на базе Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук за период с 2022 по 2023 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов на момент включения их в исследование.

Критерии не включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%, воспалительные заболевания миокарда, болезни накопления, наличие врожденной или приобретенной клапанной патологии – диагностированный порок сердца от умеренной до тяжелой степени, реваскуляризация миокарда в анамнезе, активная инфекция или серьезная гематологическая, метаболическая или эндокринная дисфункция; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) менее 30 мл/мин/1,73 м²), состояние после установки кардиостимулятора, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, желудочковая экстрасистолия III–IV градации (по Lown), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ (симптомы и (или) признаки ХСН); ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; уровень NT-proBNP > 125 пг/мл; структурное изменение сердца (гипертрофия ЛЖ и (или) расширение левого предсердия) и (или) диастолическая дисфункция), инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии любой давности в анамнезе, острое состояние на момент исследования (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острый миокардит,

острый перикардит, расслаивающаяся аневризма аорты, острая сердечная недостаточность), обструктивное атеросклеротическое поражение КА ($\geq 70\%$), выявленное по данным мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (МСКТ-КАГ), плохое качество МСКТ-КАГ, наличие объективных признаков перенесенного ранее инфаркта миокарда, беременность, кормление грудью. Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациентам были выполнены: общий клинический осмотр, определение уровня коронарного кальция по данным МСКТ-КАГ, а также оценены маркеры вегетативной дисфункции.

В исследование были включены пациенты ($n = 30$) в возрасте 59,7 [54,1; 67,2] лет (63,3% мужчин) с подозрением на ИБС, с симптомами стабильной стенокардии напряжения и (или) одышкой, которым по данным МСКТ-КАГ был идентифицирован как минимум один стеноз коронарной артерии менее 70%, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным трансторакальной эхокардиографии. Пациенты с ИКК «0» составили 1-ю группу, пациенты с ИКК > 0 – 2-ю группу. Статистически значимых различий по количеству лиц с сердечно-сосудистым риском (шкала SCORE2) по категориям «низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск» не было: в 1-й группе 18,2; 18,2; 36,4 и 27,3%, во 2-й группе – 5, 15, 35 и 45% соответственно.

Биохимические исследования маркеров вегетативной дисфункции. Образцы крови собирали, замораживали и сохраняли для дальнейшего анализа маркеров симпатической активности и сердечно-сосудистого риска (натрийуретический пептид, высокочувствительный С-реактивный белок, катестатин, копептин).

Образцы крови получали утром натощак после 16-часового голодания путем венопункции; адекватные образцы центрифугированной сыворотки хранили при $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$ с одним циклом замораживания-оттаивания. Определение содержания биомаркеров в сыворотке в условиях *in vitro* проводили методом иммуноферментного анализа (катестатин, RayBio, США; копептин (человеческий), Phoenix Pharmaceutical, Inc., США; высокочувствительный С-реактивный белок, Biomedica immunoassays, Австрия; NT-proBNP, Biomedica immunoassays, Австрия). Фотометрическую детекцию прохождения иммунохимической реакции выполняли на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австралия).

Вариабельность ритма сердца (ВРС) анализировали по данным 24-часового мониторингирования элек-

трокардиограммы (СМ ЭКГ). Не менее чем за 12 ч до и в ходе СМ ЭКГ пациентам запрещали употребление кофеиносодержащих напитков, а за сутки до СМ ЭКГ у тех пациентов, которые получали β -адреноблокаторы, их отменяли. Оценивали временные (SDNN; SDANN; SDNNdx; RMSSD; NN50, 100, 200; pNN50, 100, 200) и спектральные параметры ВРС (VLF; LF; HF; LF/HF). Подробная характеристика параметров ВРС и их интерпретация представлены в другой нашей работе [14].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США). Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Все исследования проводились одним высококвалифицированным специалистом.

МСКТ-КАГ и количественная оценка кальция коронарных артерий. Всем пациентам была выполнена МСКТ-КАГ на 64-рядном томографе Revolution Evo (GE HealthCare, США). За сутки до МСКТ-КАГ сердца пациентам рекомендовали исключить из рациона кофеиносодержащие напитки, прием метформина, силденафила и обезболивающих средств. Для определения ИКК выполняли бесконтрастную компьютерную томографию области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75%-ю фазу R-R интервала сердечного цикла. Запись проводили от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6–8 с) в пошаговом режиме с толщиной срезов 2,5 мм и временем вращения трубки 0,4 с. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 200–435 мА. Анализ КИ проводили по методу Агатстона на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, США) в программе SmartScore 4.0 (в ед. Агатстона) [15].

В результате обработки получали данные о кальцинозе коронарных артерий по сосудистым регионам (ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия и правая коронарная артерия) и суммарно по коронарному руслу [16]. Дополнительно на основе данных МСКТ-КАГ оценивали 10-летний риск ИБС по MESA и возраст коронарных артерий с применением соответствующих калькуляторов, разработанных, апробированных и описанных L. Robyn и соавт. (2015) и M.J. Blaha и соавт. (2021) [17, 18].

Для выполнения МСКТ-КАГ пациентам вводили неионизированное, низкоосмолярное рентгеноконтрастное контрастное средство «Йопромид» («Ультравис 370») в объеме 70–90 мл со скоростью 5 мл/с и последующим введением физиологического рас-

твор в объеме 40 мл с такой же скоростью. Запись была выполнена в спиральном ЭКГ (проспективном или ретроспективном) синхронизированном режиме со скоростью вращения рентгеновской трубки 0,35 м и толщиной среза 0,625 мм. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 450–550 мА. Для построения и анализа коронарных артерий использовали программное обеспечение CardIQ Xpress 2.0. В результате анализа получали данные о наличии атеросклеротических бляшек и степени стенозов КА. Критерием обструктивного поражения считали сужение $\geq 70\%$.

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) сердца и перфузионная сцинтиграфия (ПСМ) миокарда. Исследование проводили по двухдневному протоколу «покой–нагрузка» с использованием ^{99m}Tc -метоксизобутил-изотонитрила; в качестве стресс-агента при проведении нагрузочной пробы вводили аденозинтрифосфат (160 мкг/кг/мин). Анализ показателей миокардиальной перфузии и кровотока проводили с использованием программного обеспечения 4DM Reserve v. 2015 и Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, США). По данным стандартной ПСМ оценивали глобальные (SSS, SRS, SDS) индексы, по данным динамической ОФЭКТ – количественные глобальные показатели: миокардиальный кровоток при нагрузке (стресс-МК), миокардиальный кровоток в покое (покой-МК), резерв миокардиального кровотока (РМК).

Статистическую обработку данных, как и в предыдущей нашей работе, проводили с помощью про-

граммы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка, однородность генеральных дисперсий – посредством теста Левена. Количественные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали U -критерий Манна – Уитни. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 10. Для оценки чувствительности и специфичности моделей, подбора порога отсечения использовали ROC анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Значимым считали значение AUC, превышающее 0,70. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, проводили расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические базовые характеристики исследуемой популяции показаны в табл. 1.

Таблица 1

Базовые клиничко-лабораторные характеристики пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом			
Показатель	1-я группа, $n = 11$ ИМК 0	2-я группа, $n = 19$ ИМК > 0	p
Возраст, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57,1 [40,9; 68,8]	62,9 [48,1; 76,5]	0,1853
Женский пол, n (%)	4 (36,4)	7 (36,8)	0,7162
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	2 (10,5%)	0,1379
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (9,1)	5 (26,3)	0,1577
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (100,0)	19 (100,0)	1,0000
Текущее курение, n (%)	1 (9,09)	8 (42,11)	0,0142
Семейный анамнез преждевременной ИБС, n (%)	11 (100)	12 (63,16)	0,0021
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	125,0 [120,0; 130,0]	125,0 [120,0; 130,0]	0,9178
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	80,0 [72,0; 90,0]	80,0 [70,0; 85,0]	0,6623
Частота сердечных сокращений, уд/мин, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	73,0 [70,0; 77,0]	68,0 [65,0; 72,0]	0,0048
Глюкоза, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5,65 [4,47; 6,54]	5,40 [4,12; 5,90]	0,6484
Катестатин, мкг/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	222,23 [136,7; 294,1]	172,40 [100,2; 210,4]	0,1467
Копептин, нг/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,439 [0,334; 0,689]	0,441 [0,374; 0,485]	0,5801
вчСРБ, г/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2,50 [1,20; 4,70]	3,1 [1,70; 11,90]	0,0491
Общий холестерин, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5,18 [4,10; 6,12]	4,3 [3,41; 5,52]	0,0292
ХС ЛПВП, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	1,3 [1,02; 1,59]	1,20 [1,03; 1,59]	0,4910
ХС ЛПНП, ммоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2,81 [2,11; 3,9]	1,82 [1,49; 2,50]	0,0014

Окончание табл. 1

Показатель	1-я группа, $n = 11$ ИКК 0	2-я группа, $n = 19$ ИКК > 0	p
Достижение целевых уровней ХС ЛПНП, n (%)	1 (9,09%)	4 (21,05%)	0,2760
Терапия, n (%):			
– статины	7 (63,64)	15 (78,94)	0,1116
– бета-адреноблокаторы	5 (45,45)	10 (52,63)	0,4114
– ингибиторы АПФ	2 (18,18)	8 (42,11)	0,1063
– блокаторы рецепторов ангиотензина II	3 (27,27)	4 (21,05)	0,4175
– антагонисты кальциевых каналов	2 (18,18)	6 (31,58)	0,3784
– диуретик	3 (27,27)	4 (21,05)	0,4175

Примечание. Здесь и в табл. 5: NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИКК – индекс коронарного кальция; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Всего в когорту вошли 30 пациентов в среднем возрасте 59,7 лет [54,1; 67,2]. Две трети обследованных были мужчинами (63,3%, $n = 19$). Все пациенты принимали гипотензивные препараты и имели стаж артериальной гипертонии, а также в 100% случаев диагностировалась дислипидемия, по поводу которой трое из четырех пациентов принимали статины. Вместе с тем, судя по количеству пациентов, достигших целевые уровни ХС ЛПНП, дозы препаратов были явно неоптимальными. Другим преобладающим фактором сердечно-сосудистого риска (76,7%, $n = 23$) явилось наличие семейного анамнеза преждевременной ИБС. Значительно реже среди других факторов риска отмечались курение (30%), фибрилляция предсердий (20%) и сахарный диабет 2-го типа (6,7%). По данным МСКТ-КАГ, у всех пациентов были обнаружены стенозы до 70% просвета сосуда хотя бы в одной коронарной артерии, при этом стенозы 50–70% – почти у половины обследованных (46,7%, $n = 14$).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от величины ИКК: 1-я группа (ИКК 0, $n = 11$) и 2-я группа (ИКК > 0, $n = 19$). Семейный анамнез преждевременной ИБС регистрировали у всех пациентов

1-й группы и значительно реже (63,2%, $p = 0,0021$) – во 2-й группе. При этом среди пациентов с ИКК > 0 было больше ($p = 0,0142$) курильщиков, у них в 2 раза чаще ($p = 0,0077$) диагностировали стенозы КА 50–70% и поражение более чем одной эпикардальной артерии. Уровень катестатина у пациентов с ИКК > 0 оказался на 22,4% ($p = 0,1467$) меньше, чем у лиц с ИКК 0, но содержание вчСРБ, наоборот, больше у обследованных 2-й группы (2,50 vs 3,1; $p = 0,049$).

Уровни ХС и ХС ЛПНП у пациентов с ИКК 0 оказались выше, чем аналогичные показатели лиц с ИКК > 0, при этом частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в 1-й группе была явно меньше, чем по 2-й группе, несмотря на сопоставимое количество пациентов, принимавших статины.

Индекс 10-летнего риска ИБС MESA с учетом коронарного кальция (КК) у пациентов 2-й группы в 2,5 ($p < 0,0343$) раза превышал аналогичный показатель в 1-й группе (рис. 1). Статистически значимые различия касались и такого показателя, как отличие коронарного возраста от хронологического с учетом ИКК, в частности, таковой в группе пациентов с ИКК > 0 в 2,5 раза превышал аналогичный показатель пациентов 1-й группы (ИКК 0).

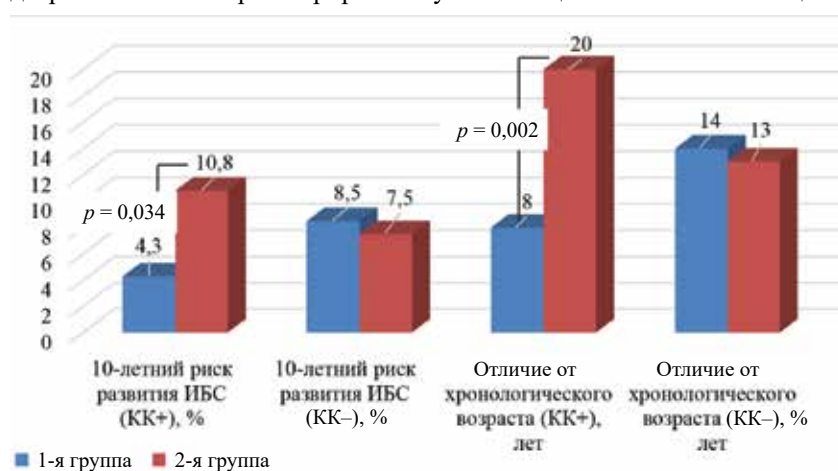


Рис. 1. Индекс риска развития ИБС в течение 10 лет и отличие коронарного возраста от хронологического в группах пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия или отсутствия коронарного кальция

Анализ глобальных данных ОФЭКТ миокарда представлен в табл. 2. Стандартные показатели ПСМ, резерва миокардиального кровотока и показатели миокардиального кровотока в покое и в условиях стресс-теста не различались между группами. При этом наблюдались статистически значимые

($p < 0,05$) различия по количеству КА с атеросклеротическими бляшками и количеству пациентов со стенозами 50–70%.

В табл. 3 представлены временные параметры ВРС, спектральные же показатели не имели значимых различий и в таблице не приведены.

Таблица 2

Данные МСКТ-КАГ и динамической ОФЭКТ миокарда пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом			
Показатель	Кальциевый индекс 0, $n = 11$	Кальциевый индекс > 0 , $n = 19$	p
Кальциевый индекс, ед. Агатстона, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0 [0,0; 0,0]	191,00 [68,0; 367,0]	0,000
Стеноз КА 50–70%, n (%)	3 (27,27)	11 (57,90)	0,008
Количество КА с АБ, n (%)	1,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,000
Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии, баллы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
SSS	2,0 [0,0; 3,0]	2,0 [0,0; 3,0]	0,450
SRS	0,0 [0,00; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,568
SDS	2,0 [0,00; 3,0]	2,0 [0,0; 2,0]	0,217
Показатели динамической ОФЭКТ, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,33 [0,81; 1,79]	1,29 [0,98; 1,75]	0,840
Покой-МК, мл/мин/г	0,94 [0,59; 1,23]	0,76 [0,56; 1,08]	0,367
РМК	1,41 [1,22; 1,61]	1,47 [1,23; 2,09]	0,429

Примечание. Здесь и в табл. 4: SDS – разница между нагрузкой и покоем; SRS – сумма баллов в покое; SSS – сумма баллов при нагрузке; АБ – атеросклеротические бляшки; КА – коронарная артерия; МСКТ-КАГ – мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке.

Таблица 3

Данные суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру (показатели вариабельности ритма сердца в группах пациентов), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Показатель	Кальциевый индекс 0, $n = 11$	Кальциевый индекс > 0 , $n = 19$	p
SDNN, мс	123,50 [90,0; 169,0]	115,00 [99,0; 130,0]	0,5946
SDANN, мс	92,50 [70,0; 118,0]	93,00 [79,0; 102,0]	0,8801
SDNNidx, мс	63 [53,0; 73,0]	59 [53,0; 72,0]	0,3948
NN50, мс	4132,50 [1731,0; 12890,0]	6189,00 [3578,0; 16397,0]	0,2049
NN100, мс	885,50 [369,0; 1499,0]	438,00 [269,0; 6363,0]	0,2049
pNN50, %	7,90 [4,0; 22,7]	5,75 [4,5; 18,0]	0,5946
rMSSD, %	57,00 [30,0; 72,0]	35,00 [27,0; 59,0]	0,0438

Примечание. Здесь и в табл. 5: SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR; SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения; SDNNidx – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в указанный период записи; rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; NN50 (100, 200) – количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% – значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторингирования (норма $6,3 \pm 0,8\%$); p – статистическая значимость межгрупповых различий.

При анализе результатов исследования ВРС выявлены признаки дезинтеграции вегетативной регуляции работы сердца, выражающиеся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что отражает один из показателей ВРС – rMSSD [19]. В частности, по сравнению с 1-й группой у пациентов с ИКК > 0 rMSSD оказался ниже в 1,6 раза ($p = 0,044$).

Анализ характеристик кривых ROC-анализа показал, что уровни копептина $\leq 0,485$ нг/мл позволяют идентифицировать пациентов, ИКК которых превышает нулевую отметку, хотя показали невысокую,

но статистически значимую дискриминационную способность модели (AUS = 0,672; чувствительность 88%, специфичность 60%; $p = 0,021$) (рис. 2, а).

Лучшие характеристики бинарной классификации наличия или отсутствия коронарного кальция у пациентов с подозрением на ИБС среди гуморальных маркеров показал ХС ЛПНП $\leq 1,82$ ммоль/л (AUC = 0,72; чувствительность 52%, специфичность 89%; $p = 0,002$) (рис. 2, б) и комбинация вчСРБ с катестатином (вчСРБ $\leq 1,21$ г/л и катестатин $\leq 138,1$ мкг/мл; AUC = 0,674; чувствительность 56,2%; специфичность 82,2%; $p = 0,021$) (рис. 2, в).

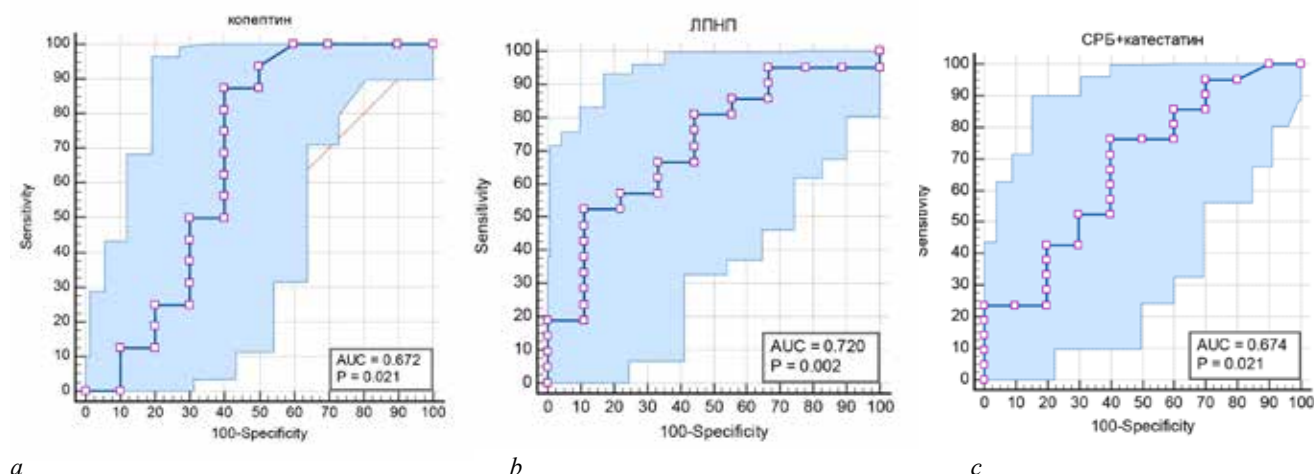


Рис. 2. Характеристики ROC кривых гуморальных биомаркеров для оптимальной бинарной классификации наличия или отсутствия коронарного кальция у пациентов с подозрением на ИБС (ROC-анализ): *a* – копеппин; *b* – ХС ЛПНП; *c* – вчСРБ + катестатин. По оси ординат – чувствительность (%), по оси абсцисс – 100 минус специфичность (%). В прямоугольниках представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для соответствующего порога решающего правила (Criterion), а также значения площади под кривой (AUC) вместе с оценками уровня значимости (p)

По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые (значения p для данного анализа были в пределах от 0,001 до 0,02) взаимосвязи между 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) и отличием между «коронарным» и хронологическим возрастом с гуморальными биомаркерами, характеризующими нейрогуморальную активацию и отражающих выраженность эндогенного нейрогормонального стресса, индексами нарушения миокардиальной перфузии и показателями миокардиального кровотока и резерва (табл. 4). В частности, с 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) был прямо взаимосвязан объем нарушения

миокардиальной перфузии в покое (SRS) ($r = 0,60$), а также обратно ассоциированы показатели миокардиального кровотока в покое и при стрессе ($r = -0,45$ и $r = -0,35$ соответственно) и уровень копеппина ($r = -0,31$). Показатель разницы (отличие) между «коронарным» и хронологическим возрастом отрицательно коррелировал с уровнями обоих биомаркеров (копеппин – $r = -0,36$ и катестатин – $r = -0,44$) и прямо взаимосвязан с SRS ($r = 0,66$). В свою очередь, между 10-летним риском развития ИБС (с учетом ИКК) и отличием между «коронарным» и хронологическим возрастом имела место умеренная степень взаимосвязи ($r = 0,69$).

Таблица 4

«Тепловая карта» корреляционных связей между анализируемыми биомаркерами									
Параметр	Копептин	Катестатин	Стресс-МК	Покой-МК	PMK	SRS	SDS	10-летний риск	Отличие от ХВ
Копептин		*				*		*	*
Катестатин	*								*
Стресс-МК				*				*	
Покой-МК			*		*			*	
PMK				*		*	*		
SRS	*				*			*	*
SDS					*				
10-летний риск	*		*	*		*			*
Отличие от ХВ	*	*				*		*	

Примечание. ХВ – хронологический возраст. * значения p для данного корреляционного анализа были в пределах от 0,001 до 0,05.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что наличие кальциноза коронарных артерий (ИКК 0) у пациентов с необструк-

тивным поражением КА было независимо связано с уровнями параметров липидного спектра, катестатина и копеппина, отягощенным семейным анамнезом

по ИБС, курением, сахарным диабетом и параметром ВРС, связанным с регуляцией парасимпатической активности вегетативной нервной системы (rMSSD) (табл. 5).

Таблица 5

Многовариантная модель линейной регрессии для оценки связи между наличием коронарного кальция и клиническими характеристиками, параметрами вариабельности ритма сердца и лабораторными биомаркерами		
Параметр	ОШ	95% ДИ
Снижение ХС ЛПНП $\leq 1,82$ ммоль/л	10,83	2,13–23,12
Снижение уровней копеппина $\leq 0,485$ нг/мл	2,67	1,09–5,89
Ранняя наследственность ИБС	1,15	1,01–2,98
rMSSD ≤ 42 , мс	1,11	0,99–2,17
Повышение уровней ХС ЛПВП $\geq 1,12$ ммоль/л	6,73	4,87–11,65
Общий холестерин, ммоль/л	4,27	2,19–6,12
Сахарный диабет 2-го типа	3,59	1,98–7,18
Снижение концентрации катестатина $\leq 138,1$ мкг/мл	2,12	1,98–3,19
Прием статинов	2,10	1,16–5,98
SDNNidx ≤ 60 , мс	1,97	1,13–5,14
Курение	1,10	0,98–3,09

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; $p < 0,0001$.

Другие клинические, инструментальные, в том числе показатели миокардиального кровотока, и лабораторные параметры не показали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные данные свидетельствуют о большей полезности использования индекса коронарного кальция в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и инструмента для стратификации сердечно-сосудистого риска, чем общепринятая оценка риска по Фрамингемской шкале, уровень С-реактивного белка или толщина интима-медиа сонной артерии, особенно в когорте промежуточного риска [2, 4, 20]. По данным проспективного когортного исследования MESA с участием 6 814 человек, наблюдавшихся в течение 3,8 лет, по сравнению с пациентами с ИКК 0 ($p < 0,001$) коэффициенты риска развития коронарного события составили 7,73 (ИКК 101–300) и 9,67 (ИКК > 300), а AUC модели были значительно выше (0,82 vs 0,77; $p < 0,001$) при добавлении ИКК к стандартным факторам риска [21].

М. Vonder и соавт. (2020) представили данные о том, что оценка коронарного кальция может иметь дополнительную ценность у пациентов со стабильной болью в груди для исключения ИБС в случае

нулевого балла или стратификации пациентов с повышенным риском, которым может потребоваться более интенсивное лечение [3]. I. Gottlieb и соавт. (2010) показали, что у симптоматических пациентов, направленных на традиционную коронарную ангиографию, отсутствие коронарной кальцификации не исключает обструктивную ИБС или необходимость реваскуляризации [22]. Обнаружение и характеристика коронарного атеросклероза с помощью визуализирующих инструментов являются ключевыми для определения тактики ведения пациентов с известной или предполагаемой ИБС [23].

Согласно консенсусу Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group, среди неинвазивных методов диагностики МСКТ-КАГ – ведущий метод для анализа коронарного атеросклероза [24]. При этом продемонстрировано, что отсутствие коронарной кальцификации не является надежным индикатором отсутствия функционально значимого сужения просвета КА [21, 25], в частности, у 3,5% симптоматических пациентов, по данным исследования CONFIRM ($n = 10\,037$), обнаруживаются стенозы КА 50–70% [26].

В нашем исследовании у пациентов неокклюзирующим коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия или отсутствия кальция в КА мы изучили наличие ассоциаций между традиционными факторами 10-летнего индекса риска ИБС MESA, вариабельностью ритма сердца и гуморальными маркерами симпатической активности. Мы показали, что у пациентов с ИКК более 0 10-летний риск развития ИБС в 2,5 раза выше ($p = 0,034$) по сравнению с пациентами с отсутствием кальциноза КА. Возраст КА у лиц 2-й группы также в 2,5 раза ($p = 0,02$) превышает соответствующий показатель 1-й группы. При этом 10-летний риск развития ИБС был ассоциирован с суммой баллов в покое по данным ОФЭКТ миокарда и обратно коррелировал с показателями миокардиального кровотока в покое и при нагрузке. Возможно, слабая сила взаимосвязи обусловлена как небольшим числом наблюдений, так и влиянием совокупности клинических факторов риска ССЗ в динамику показателей миокардиального кровотока и резерва, что не противоречит мнению и других исследователей [27].

Установлено, что стенозы хотя бы в одной КА 50–70% находили у 27,3 и 57,9% пациентов с ИКК 0 и ИКК > 0 соответственно, причем все они имели умеренный, высокий или очень высокий риск. При этом, по данным оценки миокардиального кровотока и перфузии, статистически значимых различий мы не получили. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов без коронарного атеросклероза имела место тенденция к снижению

миокардиального кровотока в покое, хотя стресс-МК был практически на одном уровне. Это обусловило тенденцию к снижению резерва миокардиального кровотока в данной группе по сравнению со 2-й группой. Надо отметить, что данных, касающихся оценки ишемии миокарда в исследованиях перфузии миокарда у пациентов с ИКК 0, в научной литературе явно недостаточно. P.O. Neves и соавт. (2017) представлены сводные результаты восьми исследований ($n = 3\,717$), в которых выполнялась визуализация перфузии миокарда в условиях стресс-теста: в среднем ишемию миокарда выявляли у 7% пациентов с ИКК 0 и у 13% пациентов с ИКК > 0 [25].

По данным корреляционного анализа, ассоциаций параметров вариабельности ритма сердца с клинико-лабораторными показателями и показателями динамической ОФЭКТ сердца и МСКТ-КАГ не выявлено, но было отмечено снижение уровня rMSSD у пациентов с ИКК > 0, что свидетельствует дезинтеграции вегетативной регуляции работы сердца, проявившейся в подавлении парасимпатической активности ВРС, и подтверждается данными R.A. Hoshi и соавт. (2023), из которых следует, что наличие кальциноза КА связано с худшим кардиовегетативным профилем [10, 28]. Следует обратить внимание и на тот факт, что, по данным многофакторного анализа, несколько показателей ВРС, характеризующих параметры симпатической активности у пациентов с неокклюзирующим атеросклерозом, были связаны с коронарным кальцинозом: rMSSD ОШ 1,105 (95% ДИ 0,99–2,17; $p < 0,000$) и SDNNidx ОШ 2,52 (95% ДИ 1,13–3,94; $p < 0,000$).

Кроме перечисленных показателей, в качестве независимых маркеров коронарного кальциноза выступили такие клинические факторы, как наличие сахарного диабета ОШ 3,59 (95% ДИ 1,98–7,18; $p < 0,000$), анамнеза курения ОШ 1,1 (95% ДИ 0,98–3,09; $p < 0,000$) и семейного анамнеза преждевременной ИБС ОШ 1,15 (95% ДИ 1,01–2,98; $p < 0,000$), факт приема статинов ОШ 2,10 (95% ДИ 1,16–5,98; $p < 0,000$), а также гуморальные биомаркеры симпатической активности и риска ССЗ – катестатин ОШ 2,12 (95% ДИ 1,98–3,19; $p < 0,000$) и копептин ОШ 2,67 (95% ДИ 1,09–5,89; $p < 0,000$), и показатели липидного спектра – ХС ЛПНП ОШ 10,83 (95% ДИ 2,13–23,12; $p < 0,000$), ХС ЛПВП ОШ 6,73 (95% ДИ 4,87–11,65; $p < 0,000$), общий холестерин ОШ 4,27 (95% ДИ 2,19–6,12; $p < 0,000$).

При оценке уровней показателей липидного спектра было отмечено, что у пациентов с ИКК 0 содержание ОХС и ХС ЛПНП явно выше, чем у лиц с ИКК > 0. При этом количество пациентов, принимающих статины и, тем более, достигавших целевые

уровни ХС ЛПНП, в 1-й группе ниже (63,6 vs 78,9% и 9,1 vs 21,1%) по сравнению со 2-й группой. Статистической значимости в отношении этих показателей мы не получили, но должны отметить четкую тенденцию. Этому не противоречат результаты исследований, свидетельствующие о том, что терапия статинами увеличивает кальцификацию коронарных бляшек, поэтому исследователи обращают внимание на то обстоятельство, когда начинается профилактическая терапия и эффективное лечение факторов риска, степень кальцификации КА может увеличиваться, а риск сердечно-сосудистых событий снижаться [9].

Об увеличении общего содержания кальция в структуре атеросклеротических бляшек, а также отсутствии влияния на степень стенозирования КА говорят и данные многоцентрового исследования PARADIGM. В частности, было установлено, что у пациентов, которым была назначена терапия статинами (розува- и аторвастатин), отмечалось статистически значимое замедление прогрессии общего объема бляшки ($1,76 \pm 2,40\%$ против $2,04 \pm 2,37\%$ в год) и не наблюдалось увеличение объема мягкотканного компонента ($0,49 \pm 2,39\%$ против $1,06 \pm 2,42\%$ в год) по данным МСКТ-КАГ по сравнению с лицами, не получавшими данные препараты [29, 30]. В исследовании NOTIFY-1 ($n = 173$) было установлено, что у пациентов, которыми профилактическая терапия статинами была начата раньше и которые были более привержены к лечению, уровни ХС ЛПНП были значительно ниже по сравнению с группой стандартного лечения ($97,2$ vs $115,3$ мг/дл; $p = 0,005$ соответственно) [31].

Таким образом, на данном этапе исследований как с научной, так и с практической точки зрения важным является акцент на использовании САС для оценки возможностей его применения в качестве инструмента стратификации персонального риска, а также определения его вклада в принятие решений о лечебной стратегии у отдельного пациента. Вместе с тем отсутствие рандомизированных контролируемых исследований в отношении возможностей использования коронарного кальция, требующих больших финансовых затрат, остается актуальной проблемой, но количество новых исследований в этой области и их очевидная полезность означают, что интеграция использования коронарного кальция в процессы визуализации сердечно-сосудистой системы и стратификации риска, скорее всего, вопрос времени, а не вопрос возможностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие кальция в коронарных артериях у пациентов с необструктивным поражением КА ассо-

цировано с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС, дезинтеграцией вегетативной регуляции работы сердца, выражающейся в подавлении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и отсутствии значимых уровней гуморальных маркеров симпатической активности. Определены пороговые значения ХС ЛПНП и копейтина, которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркеров наличия или отсутствия коронарного кальция. Независимыми предикторами отсутствия кальциноза коронарных артерий (ИКК 0) у пациентов с необструктивным поражением КА являются показатели липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) и уровни копейтина, наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС, статус курения и параметры ВРС, связанными с регуляцией парасимпатической активности вегетативной нервной системы (SDANN, SDNNidx, rMSSD).

Ограничения настоящего исследования: 1) небольшой объем выборки пациентов; 2) отсутствие контрольной группы условно здоровых лиц; 3) не проводилась оценка прогностического значения ИКК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях. *Терапевтический архив*. 2013;85(9):4–10.
- Hecht H.S. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015;8(5):579–596. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.02.006.
- Vonder M., van der Aalst C.M., de Koning H.J. Coronary artery calcium scoring in individuals at risk for coronary artery disease: current status and future perspectives. *British Journal of Radiology*. 2020;93(1113):20190880. DOI: 10.1259/bjr.20190880.
- Yamaoka T., Watanabe S. Artificial intelligence in coronary artery calcium measurement: barriers and solutions for implementation into daily practice. *European Journal of Radiology*. 2023;164:110855. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.110855.
- Воробьева Е.Н., Усолкин К.М., Мух Е.А., Воробьев Р.И., Насонов В.А., Гавриленко Н.М. Автоматизированное прогнозирование инфаркта миокарда и инсульта. *Успехи современного естествознания*. 2005;4:48–49.
- Пушкарев Г.С., Мацкеплишвили С.Т., Кузнецов В.А., Акимов Е.В. Алгоритм оценки суммарного десятилетнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин 25–64 лет г. Тюмени (Тюменская шкала риска). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(3):14–21. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-3-14-21.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W. et al. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. DOI: 10.1001/jama.2018.8359.
- Groen R.A., Jukema J.W., van Dijkman P.R.M., Bax J.J., Lamb H.J., Antoni M.L. et al. The clear value of coronary artery calcification evaluation on non-gated chest computed tomography for cardiac risk stratification. *Cardiol. Ther.* 2024;13(1):69–87. DOI: 10.1007/s40119-024-00354-9.
- Hoshi R.A., Santos I.S., Bittencourt M.S., Dantas E.M., Andreão R.V., Mill J.G. et al. Association of coronary artery calcium with heart rate variability in the Brazilian longitudinal study of adult health – ELSA-Brasil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2023;56:e12364. DOI: 10.1590/1414-431X2023e12364.
- Vaseghi M., Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008;50(6):404–419. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.01.003.
- Borovac J.A., D’Amario D., Bozic J., Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J. Cardiol.* 2020;12(8):373–408. DOI: 10.4330/wjc.v12.i8.373.
- Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(6):918–927. DOI: 10.17816/KMJ109034.
- Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Ахмедов Ш.Д., Калюжин В.В. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):28–38. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-28-38.
- 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(4):827–832. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):66–74. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-3-6674.
- McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M., Blaha M.J., Post W.S., Kronmal R.A. et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J.*

- Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(15):1643–1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.
18. Blaha M.J., Naazie I.N., Cainzos-Achirica M., Dardari Z.A., DeFilippis A.P., McClelland R.L., et al. Derivation of a Coronary Age Calculator Using Traditional Risk Factors and Coronary Artery Calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(6):e019351. DOI: 10.1161/JAHA.120.019351.
 19. Алиева А.М., Булаева Н.И., Громова О.И., Голухова Е.З. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология.* 2015;3:42–55. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.03.04.
 20. Graby J., Soto-Hernandez J., Murphy D., Oldman J., Burnett T.A., Charters P.F-P. et al. Coronary artery calcification on routine CT has prognostic and treatment implications for all ages. *Clin. Radiol.* 2023;78:412–420. DOI: 10.1016/j.crad.2023.02.00.
 21. McClelland R.L., Chung H., Detrano R., Post W., Kronmal R.A. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2006;113(1):30–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696.
 22. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A., Dewey M., Clouse M.E., Sara L. et al. 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(7):627–634. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.072.
 23. Freeman A.M., Raman S.V., Aggarwal M., Maron D.J., Bhatt D.L., Parwani P. et al. Integrating coronary atherosclerosis burden and progression with coronary artery disease risk factors to guide therapeutic decision making. *Am. J. Med.* 2023;136(3):260–269.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.10.021.
 24. Mézquita A.J.V., Biavati F., Falk V., Alkadhi H., Hajhosseiny R., Maurovich-Horvat P. et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a Consensus Statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(10):696–714. DOI: 10.1038/s41569-023-00880-4.
 25. Neves P.O., Andrade J., Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol. Bras.* 2017;50(3):182–189. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0235.
 26. Villines T.C., Hulten E.A., Shaw L.J., Goyal M., Dunning A., Achenbach S. et al. CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(24):2533–2540. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.851.
 27. Curillova Z., Yaman B.F., Dorbala S., Kwong R.Y., Sitek A., El Fakhri G. et al. Quantitative relationship between coronary calcium content and coronary flow reserve as assessed by integrated PET/CT imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009;36(10):1603–1610. DOI: 10.1007/s00259-009-1121-1.
 28. Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Кратнов А.Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру.* 2016;11(128):33–35.
 29. Lee S.E., Chang H.J., Sung J.M., Park H.B., Heo R., Rizvi A. et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(10):1475–1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015.
 30. Lee S.E., Sung J.M., Andreini D., Budoff M.J., Cademartiri F., Chinnaiyan K. et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(11):1307–1314. DOI: 10.1093/ehjci/jez022.
 31. Sandhu A.T., Rodriguez F., Ngo S., Patel B.N., Mastrodicasa D., Eng D. et al. Incidental Coronary Artery Calcium: Opportunistic Screening of Previous Nongated Chest Computed Tomography Scans to Improve Statin Rates (NOTIFY-1 Project). *Circulation.* 2023;147(9):703–714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

Вклад авторов

Гракова Е.В. – получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Копьева К.В. – интерпретация клинических данных, выполнение суточного мониторинга ЭКГ, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания рукописи. Мальцева А.Н., Дашеева А.С. – проведение скантинграфических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи. Завадовский К.В. – проведение скантинграфических исследований и оценка параметров кровотока, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания рукописи. Гусакова А.М. – определение уровней биомаркеров в сыворотке крови, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи. Ворожцова И.Н. – получение и интерпретация клинических данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания рукописи. Анциферова Е.Л., Шадрина Ю.Л. – интерпретация клинических данных, заполнение базы данных, окончательное утверждение содержания рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Мальцева Алина Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, maltseva.alina.93@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

Дашеева Аяна Семеновна – аспирант, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, dasheevaayana@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-7003-6559>

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, konstzav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Гусакова Анна Михайловна – канд. фармацевт. наук, науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anna@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Сваровская Алла Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kuznecova-alla@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7834-2359>

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор отдела научно-образовательной деятельности, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, abv1953@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1610-0896>

Анциферова Ева Львовна – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, antsiferovaeva@list.ru

Шадрина Юлия Леонидовна – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, shadrina.yulia13@yandex.ru

(✉) **Гракова Елена Викторовна**, gev@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 17.10.2024;
одобрена после рецензирования 04.11.2024;
принята к публикации 14.01.2025