

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА»

На правах рукописи

Журавлев Кирилл Николаевич

**Применение стандартной и низкодозной компьютерной томографии органов
грудной клетки в сочетании с подсчетом кальциевого индекса**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Синицын Валентин Евгеньевич

Москва – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Введение	14
1.2. Кальциноз коронарных артерий.....	15
1.2.1. Основные звенья патогенеза коронарного атеросклероза	15
1.2.2. Атеросклероз и кальциноз	16
1.2.3. Молекулярные основы кальциноза	19
1.2.4. Роль кальция в ремоделировании	23
1.3. Кальциевый индекс как метод оценки кальциноза коронарных артерий	25
1.3.1. Методы подсчета кальциевого индекса	26
1.3.2. Дозовая нагрузка при измерении кальциевого индекса.....	29
1.4. Кальциевый индекс как прогностический фактор сердечно-сосудистых событий.....	30
1.4.1. Стратификация коронарного риска и взаимосвязь кальциевого индекса с другими показателями	30
1.4.2. Кальциевый индекс у бессимптомных пациентов.....	33
1.4.3. Исследования по прогностической ценности кальциевого индекса	36
1.4.4. Исследования по реклассификации риска с помощью кальциевого индекса.....	39
1.4.5. Значение "нулевого" кальциевого индекса.....	42
1.4.6. Значение кальциевого индекса для определения показаний к назначению гиполипидемической терапии	44
1.5. Подсчет кальциевого индекса при КТ органов грудной клетки без ЭКГ синхронизации	49

1.5.1. Актуальность выявления кальциноза коронарных артерий при исследовании КТ органов грудной клетки	49
1.5.2. Сопоставимость результатов.....	53
1.5.3. Прогностическая ценность подсчета кальциевого индекса без ЭКГ синхронизации	58
1.5.4. Исследования по автоматическим алгоритмам подсчета кальциевого индекса.....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	62
2.1. Объекты исследования	62
2.2. Методы исследования	62
2.2.1. Протоколы получения изображений.....	63
2.2.2. Оценка кальциноза	64
2.3. Статистический анализ	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	67
3.1. Сопоставление значений кальциевого индекса, рассчитанных по разным методикам	67
3.1.1. Сопоставление абсолютных значений и корреляция.....	67
3.1.2. Степень совпадения по классификации значений кальциевого индекса по группам риска.....	77
3.1.3. Сопоставление расчетных значений кальциевого индекса с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии	81
3.1.4. Клинические примеры	83
3.2. Дозовая нагрузка	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
4.1. Значения кальциевого индекса	90
4.2. Занижение показателей кальциевого индекса	93
4.3. Распределение значений кальциевого индекса по группам риска	94

4.4. Сопоставление с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии	96
4.5. Дозовая нагрузка	98
ВЫВОДЫ.....	...99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
Список сокращений и условных обозначений.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания, среди которых половину все смертей составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смертности во всем мире (1-4). По оценкам, в последующие 15 лет 25 миллионов человек умрут от инсульта или сердечных заболеваний, причем 80% всех случаев будет приходиться на развитые и развивающиеся страны (2). Примерно у половины пациентов самым первым проявлением ИБС является либо инфаркт миокарда, либо внезапная смерть (5). К сожалению, традиционная оценка факторов риска может быть использована для прогноза только 65% -80% будущих сердечно-сосудистых событий (1), - в результате чего многие пациенты среднего и старшего возраста переживают коронарные события, несмотря на то, что формально относятся к группе низкого риска. Атеросклероз является основной причиной развития ИБС (6), а выявление лиц с субклиническим течением заболевания с помощью других методов диагностики может значительно улучшить стратификацию групп риска и более четко идентифицировать пациентов с высоким риском развития коронарных событий. Скрининговые методы, направленные на раннее выявление рака молочной железы, рака толстой кишки, а в последнее время и рака легких, широко себя зарекомендовали (7).

Определенные успехи достигнуты в применении низкодозовых методик проведения КТ. Ярким примером служит использование низкодозовой КТ в скрининге рака легких, что подтверждено двумя крупными исследованиями: американским National Lung Screening Trial (8) и европейским NELSON trial (9). Однако даже в исследовании National Lung Screening Trial было показано, что у пациентов с высоким риском развития рака легких частота смерти выше от сердечно-сосудистых заболеваний, чем непосредственно от рака легких: 24,8% умерло от сердечно-сосудистых событий, 24,1% - от рака легкого. Однако для сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на более высокую смертность и

степень инвалидизации по сравнению с онкологическими заболеваниями, единый скрининговый инструмент для выявления субклинически значимого атеросклероза еще не разработан и не принят повсеместно.

Кальциноз коронарных артерий является достаточно характерной находкой в современной популяции, особенно у возрастных и курящих пациентов (10). В 1990 году Agatston et al. (11) предложил стандартизованный метод оценки кальциноза коронарных артерий, названный его именем. Кальциевый индекс (КИ) считается наиболее сильным инструментом прогнозирования риска развития ИБС. Официальное признание значимости КИ произошло в 2010 с его включением в руководство American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (12). В настоящее время КИ рекомендуется применять у пациентов промежуточного риска и у пациентов низкого риска с отягощенным семейным анамнезом по ИБС, у диабетиков старше 40 лет (12). КИ также является независимым предиктором риска больших коронарных событий: более чувствительным не только по сравнению с С-реактивным белком и толщиной интима-медиа сонных артерий, но даже по сравнению фремингеймской шкалой риска (ФШР) (13). Интересным свойством оценки кальция является его высокая отрицательная прогностическая ценность. Различные исследования показали, что бессимптомные пациенты с нулевым уровнем КИ имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе (14). Даже у симптомных пациентов показано, что нулевой КИ может достоверно прогнозировать очень низкий годовой риск коронарных событий <1%.

Несмотря на простоту выполнения и отсутствие противопоказаний ограничениями метода является воздействие ионизирующего облучения пациента, необходимость ЭКГ синхронизации и дополнительная стоимость исследований (15). При анализе КТ органов грудной клетки и поиске подозрительных очаговых изменений коронарный кальциноз является достаточно частой находкой и может встречаться от 40% до 80% случаев (10). Однако

случайная находка кальция является достаточно распространенным явлением и нередко пропускается рентгенологом в описательной картине и заключении. Приводятся цифры от 22% до 75% отсутствия в описательной картине кальциноза коронарных артерий (16). Высокое практическое значение имеет возможность оценки коронарного кальция и определения категории риска при выполнении стандартных и низкодозовых КТ ОГК. При этом отсутствует необходимость проведения дополнительных сканирований с ЭКГ-синхронизацией. Более того совместный подсчет кальциевого индекса и анализ КТ ОГК при выполнении всего одного сканирования может положительно сказаться на экономической эффективности скрининговых программ, в т.ч. в программах скрининга рака легкого. Существует огромный неиспользуемый потенциал по скринингу сердечно-сосудистых заболеваний среди множества ежегодных исследований органов грудной клетки без дополнительного облучения пациентов, дополнительной стоимости или других ограничений со стороны пациентов (15). Актуальным является вопрос о возможности использования стандартных и низкодозовых протоколов КТ ОГК при определении кальциевого индекса и соответствии полученных результатов со стандартной методикой Агатстона. Однако в настоящее время характер и результаты немногочисленных исследований, проведенных в этой области, достаточно противоречивы.

В Москве в 2017 г. в амбулаторном звене запущен проект «Низкодозовая компьютерная томография грудной клетки – скрининг рака легкого и других заболеваний органов грудной клетки». (<http://ndkt.ru/>). Низкодозовая компьютерная томография (НДКТ) - единственный доказанный метод, снижающий смертность от рака легкого за счет выявления его на ранних стадиях (8). Известно, что профилактические флюорографические исследования населения не способны выявлять рак легких на ранних стадиях, а классическая рентгенография является в 3,5 раза менее информативной, чем низкодозовая КТ. Включение в описательную картину кальциевого индекса может стать эффективным инструментом выявления сопутствующей патологии у всех пациентов как амбулаторного, так и стационарного звена.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность исследований возможности расчета кальциевого индекса при выполнении стандартной и низкодозовой КТ органов грудной клетки и отнесения пациента к той или иной группе риска, оценки диагностической ценности НДКТ ОГК и кальциевого индекса с точки зрения скрининга коронарного атеросклероза.

Цель работы

Разработать методику и оценить диагностическую ценность подсчета кальциевого индекса при стандартных и низкодозовых протоколах КТ органов грудной клетки, провести анализ полученных результатов в сравнении со стандартной методикой кальциевого индекса по Агатстону с ЭКГ синхронизацией, анализ результатов в отношении дозовой нагрузки. Провести анализ полученных результатов с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии.

Задачи исследования

1. Оценить сопоставимость абсолютных значений кальциевого индекса при стандартном подсчете с ЭКГ синхронизацией и при подсчете КИ на основе реконструкции изображений стандартной и низкодозовой КТ ОГК
2. Проанализировать и оценить точность двух методов подсчета КИ по отнесению к группам риска по КИ 0, 1-100, 101-400, 401-1000 и >1000
3. Оценить и провести сравнительный анализ дозовой нагрузки при стандартной и низкодозовой КТ органов грудной клетки у пациентов, а также добавочную нагрузку при выполнении кальциевого индекса.
4. Проанализировать сопоставимость значений кальциевого индекса с результатами КТ коронарографий и селективных коронарографий у тех же пациентов

5. Обосновать возможность оценки кальциноза коронарных артерий при выполнении стандартной и низкодозовой КТ органов грудной клетки в клинической практике многопрофильного лечебного учреждения, а также при проведении скрининговых программ по выявлению рака легкого

Научная новизна

Впервые проведено исследование двух групп пациентов со стандартной и низкодозовой КТ ОГК, которым дополнительно был проведен подсчет КИ. Доказана сопоставимость значений КИ, рассчитанных стандартным методом по Агатстону и после реконструкции данных КТ ОГК.

Впервые проведено сравнение точности результатов КИ при стандартной и низкодозовой КТ ОГК по сравнению с методом Агатстона как по абсолютным значениям, так и по отнесению к группам риска по КИ 0, 1-100, 101-400, 401-1000 и >1000. Показана значимость кальциевого индекса в качестве скринингового метода при выявлении сопутствующей патологии и отнесении к определенной группе риска развития сердечно-сосудистых событий.

Впервые проанализирована дозовая нагрузка при КТ ОГК и НДКТ в сочетании и без КИ с ЭКГ синхронизацией. Впервые проведена оценка преимуществ подсчета КИ без дополнительного сканирования с точки зрения уменьшения дозы лучевой нагрузки.

Впервые расчетные значения КИ сопоставлены с результатами КТ коронарографии и селективной коронарографии с распределением по группам риска кальциевого индекса.

Теоретическая и практическая значимость

В связи с широким распространением компьютерной томографии современной тенденцией в радиологическом обществе является разработка методов уменьшения доз облучения пациентов для снижения негативных

эффектов малых доз радиации. С другой стороны, низкодозовая КТ органов грудной клетки позволяет выявлять широкий спектр патологических изменений в легких, оказывая непосредственное диагностическое влияние на дальнейшую тактику ведения пациента. Сочетание низкодозовой КТ с подсчетом кальциевого индекса может значительно усиливать значимость и эффективность скрининговых программ, не только с диагностической, но и с экономической точки зрения. Одновременное раннее выявление таких социально значимых заболеваний как рак легких и ишемическая болезнь сердца является перспективным этапом дальнейшего развития современной радиологии.

На основании полученных данных кальциевый индекс, рассчитанный по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки, сопоставим по значениям с результатами стандартного протокола кальциевого индекса с ЭКГ синхронизацией, что позволяет использовать его в качестве скринингового метода в сочетании с низкодозовой КТ органов грудной клетки. Дополнительно расчет кальциевого индекса позволяет отнести пациента в определенную группу риска по сердечно-сосудистым событиям.

Показана высокая эффективность низкодозовой КТ органов грудной клетки по уровню лучевой нагрузки не только по сравнению со стандартной КТ органов грудной клетки, но и по сравнению с лучевой нагрузкой, получаемой пациентом при классической методике кальциевого индекса с ЭКГ синхронизацией.

Обосновано использование КТ органов грудной клетки не только для оценки состояния легочной ткани и органов средостения, но и для расчета кальциевого индекса, что повышает скрининговый потенциал низкодозовой КТ органов грудной клетки.

Методология и методы исследования

В исследование включены пациенты, которым за период ноябрь 2017 года и июнь 2018 выполнялись КТ органов грудной клетки и кальциевый индекс в сочетании или без КТ коронарографии или КТ левого предсердия в отделении

лучевой диагностики ГKB им. И.В. Давыдовского. Пациенты с коронарной реваскуляризацией в анамнезе или с электродами от ЭКС или дефибрилляторов в грудной полости были в дальнейшем исключены из исследования. КИ рассчитывался с помощью приложения «Ca score» на рабочей станции Vitrea. Реконструкция КТ ОГК проводилась с толщиной 3мм. Отдельно оценивались КИ по Агатстону, индекс объема кальция и индекс массы кальция как суммарно по всем артериям, так и по отдельности для ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА). Коэффициент корреляции между значениями, полученными двумя методами, рассчитывался по методу Спирмена для непараметрических критериев (r – коэффициент корреляции). Степень совпадения по отнесению полученных значений КИ по группам оценивалась с помощью коэффициента Коэна каппа k .

Положения, выносимые на защиту

1. Абсолютные значения кальциевого индекса при стандартном подсчете с ЭКГ синхронизацией сопоставимы со значениями КИ при подсчете на основе реконструкции изображений стандартной и низкодозовой КТ ОГК
2. Точность двух методов подсчета КИ по отнесению к группам риска по КИ 0, 1-100, 101-400, 401-1000 и >1000 сопоставимы
3. Дозовая нагрузка при низкодозовой КТ органов грудной клетки меньше по сравнению с КТ ОГК в сочетании с КИ.
4. Значения КИ коррелируют с результатами КТ коронарографий и селективных коронарографий
5. Оценка кальциноза коронарных артерий возможна при выполнении стандартной и низкодозовой КТ органов грудной клетки в клинической практике многопрофильного лечебного учреждения, а также при проведении скрининговых программ по выявлению рака легкого

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется объемом выборки, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием современных лучевых диагностических методов, применением статистических методов обработки, соответствующих поставленным задачам.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на конгрессе Российского общества Радиологов и Рентгенологов (Москва, 2018 г), European Congress of Radiology (Vienna, 2019), European Congress of Cardiovascular Radiology (Antwerpen, 2019).

Утверждение темы диссертации состоялась в ноябре 2020 г. на Ученом совете Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения лучевой диагностики ГКБ им. И.В. Давыдовского. Апробация работы проведена 29 июня 2021 г. на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики и терапии Факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

1. К. Н. Журавлев, В. Е. Сеницын. Диагностическая ценность кальциевого индекса при выполнении стандартной и низкодозовой компьютерной томографии органов грудной клетки без электрокардиографической синхронизации. Радиология — Практика» № 1 (79), 2020

2. К. Н. Журавлев, В. Е. Сеницын, А. В. Шпектор. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Радиология — Практика» № 6 (78), 2019

3. Журавлев К.Н., Стяжкина О.В., Васильева Е.Ю., Сеницын В.Е., Шпектор А.В. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):16-21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-16-21>

4. Журавлев К.Н., Васильева Е.Ю., Сеницын В.Е., Шпектор А.В. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):153-161. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-153-161>

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 8 рисунками, 20 таблицами, 11 графиками. Список литературы включает 199 источников, из них 17 русскоязычных и 182 англоязычных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет половину всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (1-4). По оценкам, в последующие 15 лет 25 миллионов человек умрут от инсульта или сердечных заболеваний, причем 80% всех случаев будет приходиться на развивающиеся страны (2). В России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также находятся на первом месте по причинам смертности населения. Однако стоит отметить, что за последние несколько лет смертность в России от ССЗ снизилась по сравнению с данными конца 1990-х и начала 2000-х годов с 801,6 случаев на 100 тыс. населения в 2000 году до 629,1 случаев - в 2015 году. Тем не менее, ССЗ остаются на первом месте по причинам смертности, и ишемическая болезнь сердца составляет более половины от всех случаев (461 786 случаев от 862 895 за 2017 год (53,5%)) (Данные Росстата 2017, http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics).

Примерно у половины пациентов самым первым проявлением ИБС является либо инфаркт миокарда, либо внезапная смерть (5). К сожалению, традиционная оценка факторов риска может быть использована для прогноза только 65% -80% будущих сердечно-сосудистых событий (1). В результате этого у многих пациентов среднего и старшего возраста случаются сердечно-сосудистые события, несмотря на то, что пациенты формально относятся к группе низкого риска (17). Поскольку атеросклероз является основной причиной развития ИБС, выявление лиц с субклиническим течением заболевания с помощью других методов диагностики может значительно улучшить стратификацию групп риска и

более четко идентифицировать пациентов с высоким риском развития коронарных событий (18).

Скрининговые методы, направленные на раннее выявление рака молочной железы, рака толстой кишки, а в последнее время и рака легких, хорошо себя зарекомендовали. Однако для сердечно-сосудистых заболеваний и для выявления субклинического значимого атеросклероза, несмотря на более высокую смертность и степень инвалидизации по сравнению с онкологическими заболеваниями, единый скрининговый инструмент еще не разработан и не принят повсеместно (7, 19).

1.2. Кальциноз коронарных артерий

1.2.1. Основные звенья патогенеза коронарного атеросклероза

Понимание патофизиологии коронарного атеросклероза постепенно менялось в течение последних десятилетий. Широко принята классификация прогрессирования атеросклеротической бляшки: пять фаз - от жировой полоски до осложненной атеросклеротической бляшки (6,20,21). Каждая из этих фаз обладает своими морфологическими характеристиками (22). Эта система классификации связывает клиническое понимание фаз эволюции бляшек с ее морфологическими характеристиками, так что клиницисты и лабораторные исследователи могут общаться на одном языке и понимать эти процессы.

В процессе атерогенеза предполагается, что накопление липидов, клеточная пролиферация и внеклеточный матричный синтез прогрессируют с течением времени. Тем не менее, ангиографические исследования показывают, что прогрессирование заболеваний коронарных артерий у людей не является ни линейным, ни предсказуемым (20, 23). В настоящее время известно, что умеренные коронарные поражения по данным коронарографии могут претерпевать значительные изменения до субтотальных стенозов или окклюзии артерии в течение нескольких месяцев (24,25). Эти поражения, которые часто

сочетаются с более выраженными атеросклеротическими бляшками, встречаются у двух третей пациентов и проявляют себя нестабильной стенокардией или острым коронарным синдромом (20,26). Эта непредсказуемая и эпизодическая эволюция бляшки, вероятно, вызвана разрушением ее структуры с последующим образованием тромба, что, в свою очередь, изменяет геометрию бляшки, приводит к ее быстрому росту с резким развитием клиники (23). Ангиографические исследования подтверждают эту теорию (24)

1.2.2. Атеросклероз и кальциноз

Морфологическим субстратом ИБС служит атеросклеротическая бляшка, приводящая к стенозированию просвета коронарных артерий (6), развитию тромбоза и некротических изменений миокарда. Атеросклеротический процесс начинается задолго до появления первых клинических симптомов заболевания, а традиционные факторы риска связаны с ранним развитием атеросклероза у детей и молодых людей (27). Согласно результатам некоторых работ, наличие бессимптомного атеросклероза в юном возрасте является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшей жизни (17,28). Длительное время считалось, что основным механизмом развития атеросклероза является накопление модифицированных липопротеинов в артериальной стенке (29). Однако в дальнейшем было доказано, что в формировании атеросклеротической бляшки участвуют различные клетки: гладкомышечные клетки, макрофаги и Т-клетки иммунной системы (30). В настоящее время уже доказана роль иммунных клеток в развитии атеросклероза стенок сосуда и прогрессировании атеросклеротической бляшки (31-33)

Процесс обызвествления при атеросклерозе начинается уже во втором десятилетии жизни, сразу после формирования жировых полосок. (34). С помощью высокоточных микроскопических методов в липидной структуре атеросклеротических бляшек у молодых людей выявляются небольшие скопления

кристаллов (35). Кальциевые депозиты обнаруживаются гораздо чаще и в больших количествах у более взрослых людей (36).

Фосфат кальция (гидроксиапатит, $\text{Ca}_3[-\text{PO}_4]_2 \times \text{Ca}[\text{OH}]_2$), 40% веса которого составляет кальций, образуется в пораженных коронарных артериях по механизму, аналогичному механизму активного формирования кости или ее ремоделированию (37). Благодаря электронной микроскопии была подтверждена теория, согласно которой гидроксиапатит, преобладающая кристаллическая форма в кальциевой бляшке, образуется в везикулах, которые высвобождаются из клеток артериальной стенки, аналогично тому, как матричные везикулы высвобождаются из хондроцитов при формировании костной ткани (38,39). Было высказано предположение, что везикулы, оставшиеся от погибших пенистых клеток и гладкомышечных клеток и расположенные во внеклеточном пространстве, богаты липидами, также служат местами отложений кальция (40). Также была выявлена тесная пространственная и структурная взаимосвязь между отложениями холестерина и гидроксиапатита (41). Соответственно, существуют различные механизмы обызвествления при атеросклерозе (17).

В настоящее время предложено 4 механизма процесса кальциноза (41,42,43):

1. Гибель воспалительных клеток в атеросклеротических ядрах служит пусковым механизмом для образования кристаллов фосфата кальция
2. Матричные везикулы, которые высвобождаются из клеток, также служат локальными местами формирования кальциевых комплексов
3. Локальное снижение экспрессии ингибиторов минерализации
4. Индукция костеобразования за счет дифференцировки перицитов и сосудистых гладко-мышечных клеток (ГМК)

Во время гибели из макрофагов высвобождаются матричные везикулы и апоптотные тела, которые содержат в своем составе липиды, белки и микроРНК (17). Такие депозиты становятся ядрами для осаждения ортофосфата кальция (44), который затем минерализуется до аморфного фосфата кальция, а затем до кристаллов гидроксиапатита.

Несмотря на то, что биохимическая цепочка событий, ведущих к атеросклеротической кальцификации, не до конца понятна, недавнее внимание было сосредоточено на уникальном классе белков, известных как Gla-содержащие белки, которые имеют очень высокое сродство к гидроксиапатиту. Gla (гамма-карбоксиглутамат) представляет собой необычный аминокислотный остаток, единственной известной функцией которого является связывание кальция (45). Было высказано предположение, что белки Gla могут активно участвовать в процессе обызвествления при атеросклерозе. Они не влияют на нормальный гомеостаз кальция, потому что они не являются хелатными соединениями для кальция, но если происходит осаждение кальция, можно ожидать, что имеющиеся Gla-содержащие белки будут связываться с осадком (46). Декарбоксилирование остатков Gla до глутамиловых остатков значительно уменьшает сродство Gla-содержащих белков к гидроксиапатиту.

Полностью нельзя исключить пассивное поглощение Gla-содержащих белков из плазмы крови, однако это считается маловероятным (47), поскольку коронарный кальциноз происходит исключительно в атеросклеротически измененных артериях и отсутствует в нормальной стенке сосуда. (48). Возможно, существует прямая взаимосвязь между патологическими процессами обызвествления и атеросклероза. Существует предположение, что атеросклеротические процессы ингибируют синтез и / или активность γ -глутаматкарбоксилазы, что объясняет, почему пораженные артерии содержат только около 30% активности карбоксилазы, по сравнению с нормальными артериальными стенками. (46,47,49)

В целом, результаты исследований подтверждают идею о том, что атеросклеротическое обызвествление бляшек - это не пассивная адсорбция кальция, а организованный и регулируемый процесс, во многом сходный с процессом костеобразования (18). Относительно недавно были обнаружены генетические детерминанты кальцификации артериальной стенки.

1.2.3. Молекулярные основы кальциноза

Fitzpatrick et al. (50) использовали *in situ* метод гибридизация для идентификации мРНК матричных белков, ответственных за минерализацию во фрагментах стенки коронарной артерии. Используя декальцифицированные участки коронарных артерий, они обнаружили, что минерализация является диффузным процессом, не ограничивается локально в интиме и присутствует во всех атеросклеротических бляшках. В частности, они выделили мембранный белок (остеопонтин), белок, связанный с кальцием (остеонектин), и γ -карбоксилированный белок, который регулирует минерализацию (остеокальцин).

Остеопонтин представляет собой фосфорилированный гликопротеин, регулируемый местными цитокинами, и который известен своим участием в образовании и кальцификации кости (51,52). С помощью иммуногистохимического анализа Fitzpatrick et al. продемонстрировали интенсивное, специфическое для остеопонтина окрашивание во внешних обызвествленных краях всех пораженных сегментов артерий, хотя окрашивание охватывало всю бляшку (50). Shanahan et al. (53) и Ikeda et al. (54) независимо друг от друга показали, что преобладающим типом клеток в зонах повышенной экспрессии костного белка являются пенистые клетки и в меньшей степени гладкомышечные клетки (Рисунок 1). Hirota et al (55) продемонстрировали, что степень экспрессии мРНК остеопонтина коррелирует с выраженностью атеросклероза. С другой стороны, экспрессия мРНК другого костного белка - остеонектина, - снижалась при прогрессировании атеросклероза, что указывало на ингибиторную роль данного белка.

Giachelli et al. (56) с помощью методов иммунохимии и гибридизации показали, что гладкомышечные клетки в неповрежденных артериях содержат очень низкие уровни остеопонтина и его мРНК. Однако повреждение стенок аорты или сонной артерии у крыс инициирует увеличение содержания как белка остеопонтина, так и его мРНК в гладкомышечных клетках артерий, что указывает

на возможную роль остеопонтинина в пролиферативной фазе артериального повреждения. Было также показано, что основным фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β и ангиотензин II - белки, вовлеченные в ответ на артериальное повреждение, повышают экспрессию остеопонтинина в гладкомышечных клетках артерий *in vitro*.

Bostrom et al. (58) первыми идентифицировали костный морфогенетический белок-2а, являющийся фактором остеобластной дифференцировки клеток в кальцинированной атеросклеротической бляшке человека. Клетки, культивированные из сосудистой стенки, образовывали депозиты кальция, подобные тем, которые образуются в культурах костных клеток, и реагировали на трансформирующий фактор роста β (18). Большинство клеток в этих депозитах имели иммуноцитохимические признаки, характерные для микрососудистых перицитов, которые способны к остеобластной дифференциации. Эти данные также дают дополнительные доказательства того, что кальциноз при атеросклерозе является регулируемым процессом, похожим на формирование кости, а не пассивным осаждением кристаллов фосфата кальция (58,59,60).

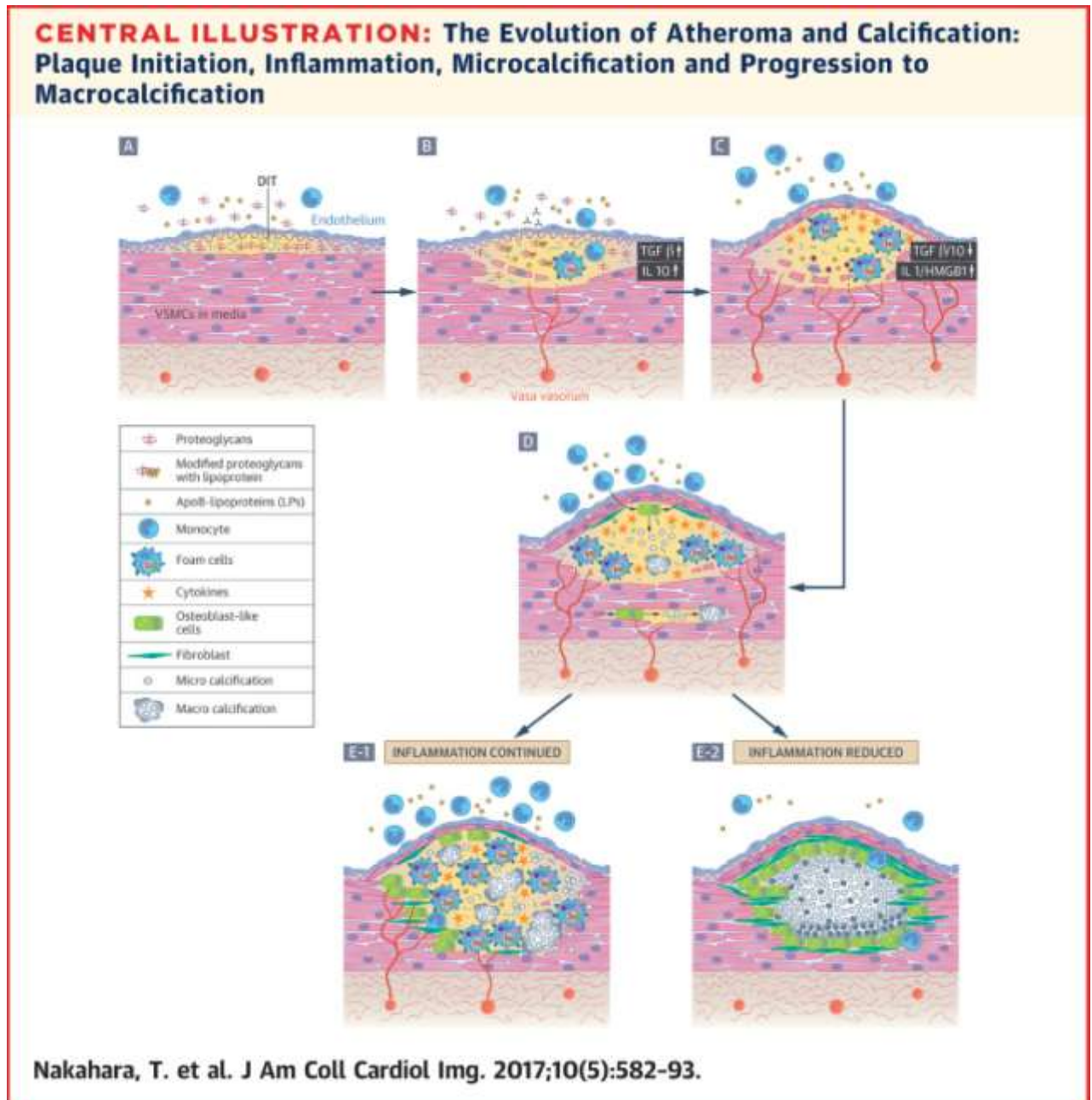


Рисунок 1 - Эта схема показывает процесс обызвествления стенок сосуда. **(А)** Формирование атеромы инициируется локальным проникновением аполипопротеина В (АpoВ) в субинтиму. Это приводит к диффузному утолщению интимы (DIT) за счет субэндотелиальных молекул внеклеточного матрикса, особенно протеогликанов. **(В)** Протеогликаны связываются с обычным и окисленным холестерином липопротеинов. Синтезируются хемоаттрактантные пептиды, к которым из кровеносного русла устремляются моноциты. Моноциты проникают в ткань, дифференцируются в макрофаги, и поглощают модифицированные ЛП, превращаясь в пенистые клетки, богатые холестерином. Увеличенное кровенаполнение в vasa vasorum способствует увеличению местного кровотока. На этой ранней стадии остатки апоптотных клеток поглощаются макрофагами, которые продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (TGF)-бета и интерлейкин(IL) -10, которые ингибируют развитие атеросклероза. **(С)** При более выраженных изменениях фагоцитоз апоптотных остатков не успевает за скоростью апоптоза клеток, и остаточные клеточные компоненты остаются в месте поражения, теряется целостность их мембран и токсическое содержимое высвобождается в окружающее пространство (defective efferocytosis), что приводит

к дальнейшему воспалению. **(D)** M1 макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины и стимулируют воспаление, в отличие от макрофагов M2, которые его ингибируют. Экспрессия провоспалительных цитокинов способствует остеобластоподобной или хондроцитарной трансдифференцировке клеток. Внеклеточные везикулы служат ядрами для гидроксиапатита, а матричные везикул и апоптозные тела, которые высвобождаются из макрофагов и гладкомышечных клеток запускают раннюю стадию кальцификации (микрокальцификации). Эта кальцификация ослабляет воспаление. **(E1)** Если воспаление не утихает, апоптоз макрофагов и гладкомышечных клеток продолжается, и появляется больше микрокальцификаций. Микрокальцификации занимают большую площадь и становятся пятнистыми точками обызвествлений. Этот тип макрокальцификации будет по-прежнему подвержен разрыву. **(E2)** Если воспаление снижается, поражение стабилизируется. HMGB1 = белок группы В1 с высокой подвижностью. (53, в переводе автора диссертации)

Недавние исследования выявили определенные типы микроРНК (miRs), которые регулируют процесс кальциноза в гладкомышечных клетках на генетическом уровне, а также участвуют в обызвествлении стенок сосудов, регулируя функции других клеток (61,62). Фактор транскрипции остерикс является таргетной молекулой для miRs-125b, а ингибирование miRs-125b ведет к увеличению экспрессии генов Runx2 и остерикса, также как и к повышению активности щелочной фосфатазы и обызвествлению ГМК (63). Другие исследования *in vitro* показали, что при обызвествлении ГМК аорты повышается экспрессия Runx2, которая регулируется такими miRs, как miR-133 и miR-204 (64,65). Дополнительно стали известны белки из группы ранее упомянутых костных морфогенетических белков (КМБ) КМБ2 и КМБ4, которые являются остеогенными факторами дифференциации в атеросклеротически обызвествленных стенках сосудов (18,59,60). Доказано, что miR-223 является важным фактором регуляции обызвествления ГМК, вызывая накопление неорганического фосфата в клетках (66). В другом исследовании было выявлено, что подавление функции определенных miRs (miR-221, 222, 24-2, 27a и 31) *in vitro* ведет к активации обызвествления (67). Однако чтобы доказать ключевую роль miRs в процессе кальциноза стенок артерий и использовать их в терапевтических целях, необходимы дополнительные исследования (17).

1.2.4. Роль кальция в ремоделировании

Роль минерализации в патогенезе и судьбе коронарной бляшки противоречива. Предполагается, что обызвествление бляшки способствует ее укреплению, чтобы предотвратить разрыв. Кальцинированные и фиброзные гипоцеллюлярные изменения стенок являются гораздо более прочными, чем клеточные поражения, а биомеханические данные свидетельствуют о том, что обызвествленные участки бляшек редко оказываются в местах ее разрыва (68). Demer (69) показал, что присутствие кальция изменяет механические свойства бляшки. Стабильность кальцинированных поражений была доказано *in vivo* с помощью внутрисосудистого ультразвука (70). Таким образом, коронарный кальциноз может представлять собой попытку артериальной стенки стабилизировать себя, тем самым минимизируя риск разрыва бляшки (18). Например, если на бляшке образуется кальцинированная покрышка, то она становится примерно в пять раз плотнее клеточного поражения или нормальной стенки сосуда и очень устойчива к разрыву (69). Однако в краткосрочной перспективе это может привести к увеличению натяжения на участке между плотной покрышкой и соседней интимой, и именно здесь, на границе между кальцинированным и некальцифицированным атеросклеротическим поражением, часто возникает разрыв (71). Хотя расслойка стенки, которая возникает при ангиопластике, не является моделью разрушения бляшки, локальный кальциноз, как правило, является основной причиной диссекции после баллонной ангиопластики и может влиять на длину и выраженность диссекции (72,73). Одна из теорий заключается в том, что при обширном обызвествлении и фиброзе сосуда эти слабые стороны могут быть устранены, а риск разрыва соответственно уменьшается. Можно предположить, что бляшка оказывается менее склонной к разрыву только при обширной кальцификации стенки, тогда как ранняя или промежуточная стадии кальцификации могут фактически повысить уязвимость бляшки (18). Это объясняет, почему кальциноз сам по себе не является идеальным

прогностическим показателем риска разрыва бляшек в гетерогенных популяциях (72,74).

Коронарное ремоделирование, связанное с развитием и прогрессированием атеросклеротического заболевания, является достаточно известным явлением (75), в котором площадь поперечного сечения просвета и/или размеры внешнего сосуда увеличиваются, чтобы компенсировать стенотическое влияние бляшки. Коронарный кальций является неотъемлемым компонентом некоторых бляшек. В гистопатологическом исследовании Clarkson et al. (76) показали, что бляшки с микроскопическими минеральными включениями были намного больше по объему и выявлялись в более крупных по размерам артериях, чем бляшки без признаков минерализации. Компенсаторное увеличение диаметра атеросклеротически пораженных коронарных сегментов может объяснить, почему коронарная ангиография часто недооценивает степень стеноза по сравнению с гистопатологическими исследованиями. Исследования, пытающиеся найти взаимосвязь между выраженностью кальциноза в определенном сегменте коронарной артерии и процентным сужением просвета на том же анатомическом участке, показали положительную, но нелинейную корреляцию (77,78).

Исследование, проведенное Rumberger et al (79), подчеркнуло, что общая площадь кальциноза коронарной артерии, определяемая электронно-лучевой компьютерной томографией (ЭЛКТ), линейно коррелирует с общей площадью коронарной бляшки на сегментном уровне, уровне одной коронарной артерии и всей системе коронарных артерий. Это подтверждается более поздними исследованиями (73). Тем не менее, кальциноз может составлять только одну пятую от всей коронарной бляшки. Кроме того, существуют «чистые» бляшки без признаков сопутствующего кальциноза. Эти данные свидетельствуют о том, что только один размер коронарной бляшки коррелирует с коронарным кальцием, но в небольших бляшках кальций либо отсутствует, либо не выявляется визуально. Таким образом, мягкая коронарная бляшка без признаков кальциноза может присутствовать в том же анатомическом месте.

1.3. Кальциевый индекс как метод оценки кальциноза коронарных артерий

Обызвествление атеросклеротической бляшки происходит за счет активного процесса минерализации с осаждением кристаллов гидроксиапатита. Этот процесс начинается на самых ранних стадиях атеросклероза. Исследования показали, что компьютерная томография является надежным методом выявления кальциноза стенок артерий. Rumberger и его коллеги (79) впервые продемонстрировали что КИ, измеренный с помощью электронно-лучевой томографии, соответствует зонам атеросклеротических бляшек в артериях сердца, изученных при аутопсии ($r=0,90$). Однако, несмотря на то, что общая зона атеросклеротического поражения коррелировала со степенью кальциноза, не все бляшки являются обызвествленными. Кроме того, в пределах одной коронарной артерии существует слабая корреляция и широкая вариабельность между степенью обызвествления бляшки и степенью стеноза просвета артерии (80, 81). Частично это можно объяснить ремоделированием коронарной артерии, при котором площадь поперечного сечения просвета и/или диаметр внешних границ сосуда увеличиваются и компенсируют увеличение объема атеросклеротической бляшки.

В 1990 году Agatston et al. предложил стандартизованный метод оценки кальциноза коронарных артерий, названный его именем (11). Изначально кальциевый индекс оценивался с помощью электронно-лучевой томографии (82-84), однако мультиспиральная КТ постепенно заменила устаревший метод и сейчас является методом выбора для оценки кальциноза коронарных артерий (18,85,86). Современные поколения многодетекторных томографов способны получать до 128-320 срезов сердца параллельно с ЭКГ-синхронизацией как в проспективном, так и в ретроспективном режиме. Коронарный кальциноз оценивается на аксиальных изображениях. Наиболее часто используемые 64-сегментные сканеры имеют скорость вращения гентри до 330 мс (87). Как

правило, получается около 40 последовательных изображений сердца толщиной от 2,5 до 3 мм. Обызвествленный участок определяется как зона повышения плотности более 130 ед.Х. в трех и более пикселях или на площади не менее 1мм кв. (11).

1.3.1. Методы подсчета кальциевого индекса

Существует три основные методики подсчета кальциевого индекса: метод Агатстона (11), определение объеме кальция (метод Каллистера) (88) и определение индекса массы кальция (89) (Рисунок 2). Первые два метода применяются наиболее широко, особенно метод Агатстона. Последний используется как референсный метод в научных публикациях, посвященных определению группы риска пациентов и как дополнительный фактор риска в клинической практике.

Метод Агатстона. Показатель рассчитывается на изображениях как сумма площади включений кальция плотностью выше 130 ед.Х., умноженная на фактор плотности. Фактор плотности зависит от максимального показателя плотности в зоне интереса: фактор 1 130-199 ед.Х., фактор 2 200-299 ед.Х., фактор 3 300-399 ед.Х., фактор 4 более 400 ед.Х. Толщина среза, как правило, составляет 3мм. Таким образом, участки с наибольшей плотностью имеют наибольший фактор плотности, что приводит к высокому кальциевому индексу. Показатель может варьировать из-за артефактов свечения, которые могут завышать значения у маленьких по размеру кальцинатов. Поэтому важно соблюдать методику по ширине срезов и интервалам между срезами (11,17).

Индекс объема кальция. Данный метод обладает наиболее высокой воспроизводимостью (88). Он рассчитывается умножением числа вокселей с плотностью более 130 ед.Х. на объем каждого вокселя. Однако этот метод чувствителен к частичному объемному эффекту, особенно у бляшек высокой плотности. Тем не менее, доказано, что оба метода достаточно хорошо

коррелируют друг с другом и их значения совпадают, если методики используются правильно (87).

Индекс массы кальция. Рассчитывается умножением среднего значения плотности обызвествленной бляшки на объем бляшки на каждом изображении, таким образом, уменьшая влияние частичного объемного эффекта (88).

Ординарная оценка кальциноза. Ординарная оценка, по сути, также отражает степень кальциноза коронарного русла и отличается от классической методики Агатстона простотой использования с небольшим диапазоном цифровых обозначений. Однако не существует доказанных подтверждений точности данной полуколичественной методики, поскольку объективно сравнить ее со шкалой Агатстона невозможно. Однако прогностическая ценность данного метода была изучена в нескольких исследованиях. Наличие кальциноза в стволе ЛКА, левой ПНА, ОА и ПКА оценивается как отсутствие, умеренное, среднее и значимое и обозначается 0,1,2,3, соответственно (90). Кальциноз обозначается как умеренный, если менее 1/3 длины артерии имеет обызвествления (=1), средний – если 1/3-2/3 (CACS=2), тяжелый – если более 2/3 артерии имеет обызвествления (=3). Окончательное значение является суммой баллов по каждой артерии и варьирует от 0 до 12, что, в свою очередь, подразделяется на 3 категории: 0, 1-3, 4-12. У 8782 курильщиков в течение 6 лет наблюдения по сердечно-сосудистой смертности частота событий составила 1.2%, 1.8%, 5.0% и 5.3% для категорий 0, 1-3, 4-6 и 7-12, соответственно. Частота событий для категории 4-12 составила 2,1 (95% CI: 1.4, 3.1). 3 ординарные категории имели значимо хороший коэффициент совпадения ($k=0.83$, 95% CI:0.76-0.85) с тремя группами по шкале Агатстона, определяемых без ЭКГ синхронизации, 0, 1-400 и >400 (90).

Существует также другая ординарная шкала, основанная на сегментарном анализе каждой коронарной артерии. Коронарное русло делится на 10 сегментов, каждому из которых присвоен балл от 0 до 3 в зависимости от степени кальциноза, с общей суммой от 0 до 30. В течение 7 лет наблюдения у 1447 пациентов частота коронарной смерти для групп 1-5, 6-11, и 12-30 составила 1.72

(95% CI: 1.05, 3.34), 5.11 (95% CI: 2.92, 10.94), и 6.10 (95% CI: 3.19, 14.05), соответственно (87,90-92).

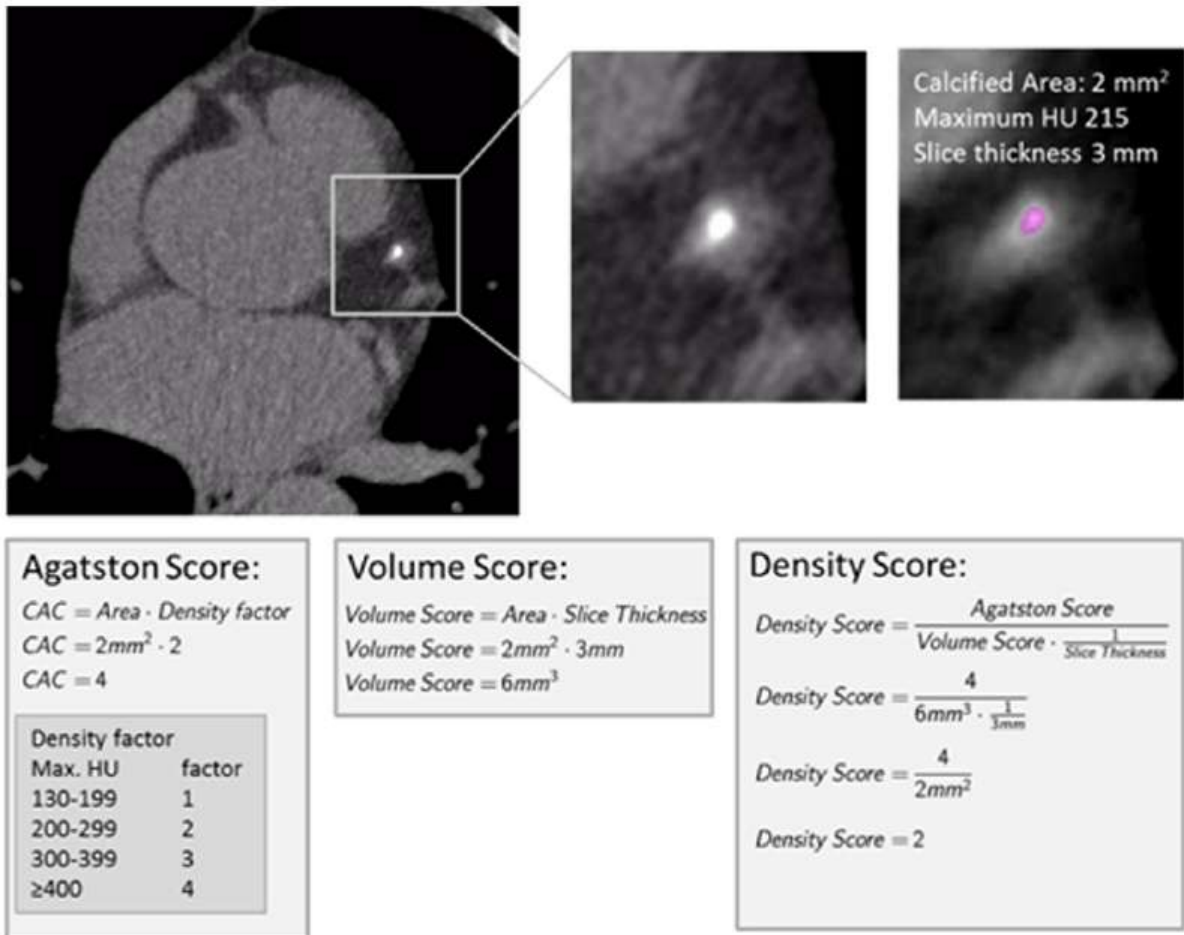


Рисунок 2 - Методики подсчета кальциевого индекса (97)

1.3.2. Дозовая нагрузка при измерении кальциевого индекса

Хотя раннее выявление коронарного атеросклероза с помощью КИ может улучшить качество прогноза риска, преимущества метода должны быть сопоставлены с потенциальным риском воздействия ионизирующего излучения (93). Эффективная доза облучения для КИ по разным данным варьирует от 0,8 до 10,5 мЗв, при средней дозе 2,3 мЗв (94,95). Хотя доза облучения является относительно низкой, на основе принципа ALARA следует изучать и применять способы по дальнейшему снижению дозы облучения без ущерба качества подсчета. The Society of Cardiovascular Computed Tomography рекомендует не превышать эффективную дозу облучения более 1,0-1,5 мЗв (93). Измерение КИ должно выполняться аксиальными срезами с ЭКГ-синхронизацией и напряжением трубки 120 кВ; ток трубки можно выбирать в зависимости от размера пациента, а длину сканирования ограничивать зоной сердца (93).

The Society of Cardiovascular Computed Tomography опубликовало несколько способов по снижению дозовой нагрузки (93). Первое условие - это выполнение исследования при проспективной ЭКГ синхронизации аксиальными последовательными срезами. Второе условие - это выполнение сканирования при напряжении на трубке 120 кВ. Это позволяет использовать пороговое значение в 130 ед.Х. как стандартный показатель согласно методу Агатстона. Низкие показатели силы тока могут быть использованы, в т.ч. с помощью модуляции силы тока на трубке, в зависимости от массы пациента. Длина сканирования должна быть минимизирована и охватывать только область коронарного снабжения сердца. Толщина срезов стандартизирована и составляет 2,5-3мм. Данные показатели считаются стандартом, однако существуют попытки их изменить в сторону еще большего снижения лучевой нагрузки при сканировании.

Уменьшение силы тока/напряжения - наиболее распространенный способ снижения дозовой нагрузки, который использовался в некоторых исследованиях; однако она ведет к значительному повышению шумности изображений. Однако

Deу (95) на 66 пациентах показал, что по сравнению со стандартной мАс 150 и 85 или 120 мАс в зависимости от индекса массы тела отсутствует значимая разница в показателях КИ. Соответствие между стандартным КИ и низкодозовым составило 98%, несмотря на повышенную шумность изображений. Nakazato (96) использовал другое пороговое значение вместо стандартных 130 ед.Х. при изменении напряжения на трубке: наилучшая корреляция в показателях была достигнута при пороговом значении 147 ед.Х. при 100 кВ, по сравнению с 130 ед.Х. при 120 кВ.

1.4. Кальциевый индекс как прогностический фактор сердечно-сосудистых событий

1.4.1. Стратификация коронарного риска и взаимосвязь кальциевого индекса с другими показателями

Несмотря на современные достижения в КТ сканировании, КИ до сих пор широко используется в количественной оценке коронарного кальциноза. Количество исследований, посвященных КИ в 2016 г., по данным PubMed, составило 651 и продолжает расти (97).

В настоящее время существуют исследования, которые позволили оценить распространение кальциноза коронарных артерий в общей популяции. Кальциноз коронарных артерий в большей степени распространен среди мужчин, чем среди женщин, и увеличивается с возрастом (98). Существует значимое различие в этнических группах. Наиболее часто кальциноз коронарных артерий встречается у белых мужчин, реже всего - у афроамериканцев. Распространенность кальциноза коронарных артерий составила 70,4% у белых мужчин, 59,2% у азиатов, 56,6% у испаноязычных и 52% у афроамериканцев. Среди женщин реже всего кальциноз коронарных артерий встречался у испаноязычных и чаще всего - у белых женщин. Распространенность кальциноза коронарных артерий составила 44,7% у белых

женщин, 41,9% у афроамериканок, 41,9% у азиаток, 34,8% у испаноязычных. Почти все белые мужчины старше 80 лет имеют КИ больше 0 (99).

КИ считается наиболее сильным инструментом прогнозирования риска развития коронарной болезни сердца (100-102, 104). Руководство ACCF/АНА 2007 (103) опирается на данные из шести крупных исследований, в которых в общей сложности было 27 622 бессимптомных пациентов, а относительный риск основных сердечно-сосудистых событий был рассчитан для пациентов с положительным КИ и для пациентов с КИ равным нулю. Были получены следующие результаты:

- оценка КИ 100-400-относительный риск 4,3 (95% ДИ: 3,1-6,1);
- оценка КИ 401-999 - относительный риск 7,2 (95% ДИ: 5,2-9,9);
- оценка КИ 1000 - относительный риск 10,8 (95% ДИ: 4,2-27,7).

При изучении взаимосвязи КИ с другими известными шкалами риска, особенно с Фремингеймской шкалой, были показаны следующие результаты: КИ обладает независимой добавочной прогностической ценностью при оценке риска общей и коронарной смертности у асимптомных пациентов (105); реклассификация категории коронарного риска - 60% коронарных событий произошло у пациентов, которые относились к низкой или средней группе риска по Фремингеймской шкале. Например, среди пациентов с промежуточным риском с КИ более 300 ежегодная частота инфарктов миокарда или коронарогенной смерти составила 2,8%, что поместило этих пациентов в группу высокого риска с 10-летней частотой событий около 28%. Следует отметить, что частота событий у пациентов промежуточного риска по ФШР и высоким КИ совпадает или даже выше, чем у пациентов высокого риска по ФШР, но с низким КИ (105).

КИ также является независимым предиктором риска больших сердечно-сосудистых событий, более чувствительным, по сравнению с ФШР, С-реактивным белком и толщиной интима-медиа сонных артерий (106-110). Так, в исследовании Detrano (111) было включено 6722 пациентов с длительностью наблюдения 3,9 лет и сравнением различных факторов риска: возраст, пол,

артериальное давление, уровень холестерина, курение, диабет, семейный анамнез, уровень триглицеридов, уровень креатинина, индекс массы тела, окружность запястья и окружность бедра. Факторы изучались как по отдельности, так и в комбинации с КИ. Показатели площади под кривой оказались 0,79 для факторов риска и 0,83 для факторов риска в сочетании с КИ. Площадь под кривой отражает чувствительность (частоту истинно-положительных результатов) против специфичности (частоту ложно-положительных результатов) и позволяет сравнить два или более диагностических метода. Площадь варьирует от 0,5 до 1,0, а значения более 0,7 указывают на удовлетворительные результаты. У пациентов с КИ между 1 и 100 риск развития событий составил 5,3, а у пациентов с КИ 101-300 и более 300 риск составил 10,8 и 12,0, соответственно, по сравнению с пациентами с нулевым КИ. Одно из наиболее крупных исследований, которое одно из первых использовало площадь под кривой по сравнению с ФШР, включало 10377 пациентов (114) со сроком наблюдения 5 лет. Было показано, что значения площади под кривой при использовании только шкалы ФШР составили 0,68 для мужчин и 0,67 для женщин, а при сочетании КИ+ФШР 0,72 и 0,75, соответственно. Доказано значимое улучшение прогноза смертности.

Воспаление считается центральным процессом в патогенезе атеросклероза, а многочисленные воспалительные биомаркеры оцениваются как маркеры риска для прогноза сердечно-сосудистых событий (33,106). На сегодняшний день высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) является наиболее изученным воспалительным биомаркером. Несколько исследований, сравнивающих hsCRP с КИ, показали, что КИ остается независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в многопараметрических моделях, а взаимосвязи событий с уровнем СРБ выявлено не было (106, 110, 112, 114). Фактически, в рамках исследования MESA не было показано, что hsCRP различается между пациентами с и без сердечно-сосудистых событий в общей популяции (111), у пациентов с низким или нормальным уровнем ЛПВП (115) или с нулевым КИ (108).

1.4.2. Кальциевый индекс у бессимптомных пациентов

В связи с простотой выполнения, экономичностью и практически отсутствием противопоказаний, определение КИ получило широкое распространение, особенно при скрининге у пациентов с подозрением на наличие ИБС (113). Включение кальциевого индекса в руководства отражено в Таблице 1.

Таблица 1 – Международные рекомендации по применению кальциевого индекса (18)

Рекомендации	Группы пациентов	Класс рекомендаций
2010 ACC/AHA Risk Guidelines (12)	10-20% промежуточный риск Диабетики >40 лет 6-10% промежуточный риск	IIa IIa IIb
2010 Appropriate Use Criteria (113)	10-20% промежуточный риск Низкий риск с семейным анамнезом Высокий риск Низкий риск	Appropriate Appropriate Uncertain Inappropriate
2013 ACC/AHA Cholesterol and Risk Guidelines (115)	Uncertain risk after Pooled Cohort Equations	IIb
2016 ESC Cardiovascular Disease Prevention Guideline (116)	5-10% риск по шкале SCORE	may be useful

Официальное признание значимости КИ произошло в 2010 (12) с его включением в уже упомянутое Руководство American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. Кальциевый индекс получил 2А класс рекомендаций и рекомендуется использовать у асимптомных пациентов промежуточного риска ИБС (10-20% 10-тилетнего риска по Фремингеймскому риску) и у всех пациентов с диабетом старше 40 лет (18). В вышеуказанном руководстве, которое опирается на 6 исследований с общим количеством асимптомных пациентов 27 622, говорится, что 11 815 пациентов, у которых КИ был равен 0, имели очень низкую частоту (0,4%) развития смерти от ИБС или

инфаркта миокарда в течение 3-5 лет. В более позднем исследовании (116) доказано, что данный срок низкого риска можно продлить до 15 лет. Однако пациенты с КИ 100-400, 400-1000 и более 1000 имели риск развития коронарных осложнений в 4,3, 7,2 и 10,8 раз превышающий контрольную группу, соответственно (12).

Важно отметить, что люди с высоким риском не нуждаются в скрининге, поскольку они уже являются кандидатами на медикаментозное или хирургическое лечение. Однако исключение лиц низкого риска может быть проблематичным. Согласно национальной статистике США, только 1% женщин в возрасте 50-59 лет и 9% в возрасте 60-69 лет имеют промежуточный риск по шкале ФШР; а среди мужчин достигает 60% и 92% у мужчин тех же возрастных групп, соответственно (148). Если следовать текущим рекомендациям, то подавляющему большинству недиабетических женщин моложе 70 лет не показано использование КИ для стратификации риска, в отличие от большинства мужчин старше 60 лет (148). Однако существенным моментом является то, что пациенты, которые относятся к группе низкого риска в соответствии с традиционными шкалами, могут иметь значительно более высокий риск сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе (105).

Один из подходов может заключаться в выделении среди лиц с низким уровнем риска подгруппы пациентов с большей вероятностью наличия ИБС. Их тестирование может быть эффективным с экономической точки зрения. Последние исследования указывают на семейный анамнез раннего возникновения ИБС как независимый фактор риска субклинического течения атеросклероза (139, 151, 152); однако положительный семейный анамнез не учитывается в большинстве традиционных алгоритмов риска, таких как ФШР. Nasir et al. (152) сообщили, что у 1/4-1/3 пациентов с отягощенным семейным анамнезом (особенно у братьев и сестер) и с нулевыми или одним фактором риска КИ был равен 100 или более. Аналогичным образом, в исследовании MESA 25% пациентов, классифицированных как имеющих низкий риск в соответствии с ФШР, но с семейным анамнезом по ИБС, имели значительный кальциноз

коронарных артерий (151). Кроме того, Michos et al (150) показали, что подгруппа женщин с риском по ФШР менее 10% и семейным анамнезом раннего возникновения ИБС, а также метаболическими факторами риска будут иметь выраженный атеросклероз коронарных артерий. Такой подход может выявлять людей с высоким риском атеросклеротического поражения коронарных артерий, несмотря на то, что они находятся в группе низкого риска по традиционным шкалам.

В рекомендациях ACCF / SCCT / ACR / АНА / ASE / ASNC / NASCI / SCAI / SCMR 2010 Appropriate Use Criteria по использованию компьютерной томографии в исследованиях сердца помимо одобрения использования КИ у пациентов с промежуточным риском развития ишемической болезни сердца (ФШР 10-20%), КИ рекомендуется использовать для подгруппы пациентов с низким риском, у которых имеется семейный анамнез по раннему возникновению ИБС (117).

Далее в 2013 году ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk установило, что КИ, вероятно, является самым эффективным инструментом оценки риска у пациентов с промежуточным риском (118). Также в 2013 году ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (119) указывает на то, что повышенный показатель КИ (≥ 300) может быть «дополнительным фактором» (класс 2Б) для принятия решения о лечении гиперлипидемии (17). В 2016 году European Society of Cardiology Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice включило КИ в 2Б класс рекомендация для оценки риска у бессимптомных пациентов (120).

КИ не рекомендуется использовать у пациентов высокого риска, поскольку таким пациентам, как правило, уже назначено лечение или проводятся другие методы обследования (105)

При анализе прогностической ценности метода важным вопросом является его сопоставимость как отдельно, так и в дополнение к традиционному методу оценки риска, Фремингеймской шкале риска (ФШР) (17). ФШР достаточно проста для использования, не требует дополнительных затрат и оценка может

проводиться в кабинете врача. Методом оценки добавочной ценности нового метода является использование площади под кривой, которая варьирует между 1,0 и 0,5, со значением 1,0 как идеальное. КИ по сравнению с другими факторами риска оказывает наиболее значимое влияние для уточнений прогноза по риску сердечно-сосудистых событий (85).

Прогностическая ценность кальциевого индекса была хорошо подтверждена в нескольких исследованиях, включая Dallas Heart (121), Rotterdam (122), St Francis (106), Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (111) и Heinz-Nixdorf Recall (123). Было показано, что КИ является лучшим предиктором будущих событий среди населения в целом (122,106,111), лиц пожилого возраста (122, 124) и лиц с диабетом (125). Он обеспечивает более надежное прогнозирование риска, чем толщина интимы-медиа сонных артерий, С-реактивный белок, лодыжечно-плечевой индекс и семейный анамнез (17,126).

1.4.3. Исследования по прогностической ценности кальциевого индекса

Интерпретация результатов КИ может проводиться и классифицироваться двумя способами: использовать абсолютные значения и адаптированные значения в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, а также подсчет распределения перцентилей в соответствии с общими популяционными данными. Последнее было показано в относительно недавнем исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Исследование MESA (98, 111) изучало коронарный кальций как предиктор коронарных событий в четырех расовых или этнических группах. Проспективное исследование было выполнено в популяционной выборке из 6 814 мужчин и женщин в возрасте 45-54 лет, из которых 38,6% были белыми, 27,6% - черными, 21,9% - выходцами из Латинской Америки, 11,9% - китайцами. У участников не было анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и наблюдение продолжалось 3,8 лет. Было зафиксировано 162 случая коронарных событий, из которых 89 были основными событиями (инфаркт миокарда или смерть от ИБС). У пациентов с КИ между 101

и 300 риск развития событий составил 7,73, а у пациентов с КИ более 300 - 9,67, по сравнению с пациентами с нулевым КИ. Исследование показало, что кальциноз коронарных артерий превалирует у мужчин. Почти две трети женщин из выборки имели КИ равный 0 (62%), в то время как у мужчин "нулевой" КИ встречался только в 40%. Относительно расовой принадлежности кальциноз более часто встречался у белых пациентов, независимо от возраста. Реже кальциноз встречался у черных пациентов мужчин и испаноязычных женщин. Это исследование показало, что оценка КИ является сильным предиктором ИБС и обеспечивает прогностическую информацию вне зависимости от других факторов риска. Не было выявлено существенных различий между расовыми и этническими группами в прогнозируемой ценности кальция (18). На основании исследования MESA был разработан Интернет-сайт (<http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>), на котором можно произвести расчет перцентилей на основании данных о пациенте: КИ по Агатстону, возраст, пол и этническая принадлежность (18). Существует полемика относительно использования абсолютных оценок КИ или относительных показателей процента. В исследовании MESA абсолютная группа риска была более сильным предиктором событий, чем процентильная группа (108), в течение среднего периода наблюдения около 4 лет. Это говорит о том, что абсолютные группы баллов КИ являются более прогнозирующими, чем относительные баллы для краткосрочного и среднесрочного риска. В то же время субъект с низким показателем кальция, но с высоким процентильным рангом, по сравнению с его сверстниками, вероятно, все же имеет повышенный долгосрочный риск. Этот двойной подход также отражен в руководящих принципах ACC / АНА 2013 года, где указано абсолютное и относительное отсечение для оценки риска КИ (≥ 300 или ≥ 75 -й процентиль) (118).

Таблица 2 – Риск коронарных событий в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий (18,111)

Кальциевый индекс	Большие коронарные события			Любые коронарные события		
	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% CI)	p	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% CI)	p
0	8/3409	1.00		15/3409	1.00	
1-100	25/1728	3.89	<0.001	39/1728	3.61	<0.001
101-300	24/752	7.08	<0.001	41/752	7.73	<0.001
>300	32/833	6.84	<0.001	67/833	9.67	<0.001

В исследовании было показано, что с увеличением КИ растет риск возникновения как больших, так и любых коронарных событий (Таблица 2). Стоит отметить, что при КИ более 100 риск возникновения больших и любых коронарных событий увеличивается в 7 раз, а при КИ более 300 риск любых коронарных событий увеличивается в 9 раз. После соотнесения всех стандартных рисков оказалось, что удвоение КИ ведет к увеличению риска больших коронарных событий на 20%, а любых коронарных событий на 26%. (MESA).

В другом анализе исследования MESA (126) прогностическая ценность КИ сравнивалась с 5 новыми маркерами риска; толщины каротидной интима-медиа, индекса голеностопного сустава, плечевой опосредованной дилатации, высокочувствительного С-реактивного белка (CRP), а также наличия семейной истории ИБС. После 7,6-летнего медианного наблюдения произошло 94 случая ИБС и 123 ССЗ. Исследование КИ показало наибольшую прогностическую ценность по сравнению с другими факторами риска. Использовался метод статистической оценки как площадь под кривой (AUC). Добавление КИ к фремингеймской шкале риска статистически значимо улучшало прогностическую ценность - 0.623 vs. 0.784.

Greenland и др. (127) показали, что кривые ROC для прогнозирования смертности или нефатального инфаркта миокарда составили 0,68 для оценки

ФШР + КИ, что было значительно больше, чем только ФШР (0,63; $P < 0,001$). Стоит отметить, что в промежуточной группе риска ФШР с высокими показателями КИ частота событий была такой же или более высокой, чем у лиц из группы высокого риска с более низкими значениями КИ.

В исследовании St. Francis Heart Study (106) на 5585 бессимптомных пациентах были подтверждены вышеупомянутые результаты, доказывающие, что КИ является независимым от остальных фактором риска. КИ даже превосходил ФШР при прогнозировании событий (AUC, $0,79 \pm 0,03$ против $0,69 \pm 0,03$, $P = 0,0006$) и усиливал стратификации категорий низкого, среднего и высокого риска по ФШР ($P < 0,0001$). Аналогичным образом, улучшение AUC с 0,77 до 0,82 было отмечено в исследовании MESA (111).

Наконец, Becker и др. (107) продемонстрировали в своем исследовании, что среди 1726 бессимптомных пациентов в течение 40 месяцев, показатель AUC для КИ (0,81; 95% ДИ: 0,78, 0,84) оказался значительно выше, чем у ФШР (0,63; 95% ДИ: 0,59, 0,65), шкалы PROCAM (0,65; 95% ДИ: 0,6, 0,68), и шкалы Европейского общества кардиологов (0,66; 95% ДИ: 0,62, 0,6) ($P = 0,03$). Важно отметить, что эти выводы не только подтверждают, что традиционные факторы риска обладают ограниченной способностью количественно оценивать риск ИБС, но также доказывают, что КИ может предоставлять уникальную дополнительную информацию для оценки риска.

1.4.4. Исследования по реклассификация риска с помощью кальциевого индекса

Относительно недавно были проведены исследования, которые подтвердили возможность пересмотра классических групп риска по ФШР после проведения КИ. При этом группа риска, куда изначально относился пациент, менялась на более низкую или более высокую (18). Одно из таких исследований - RECALL study, Heinz Nixdorf Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle - опубликовано в 2010 г. (123). В нем приняло участие 4487 бессимптомных

пациентов в возрасте 45-75 лет со средним сроком наблюдения 5 лет ($5,1 \pm 0,3$ года).

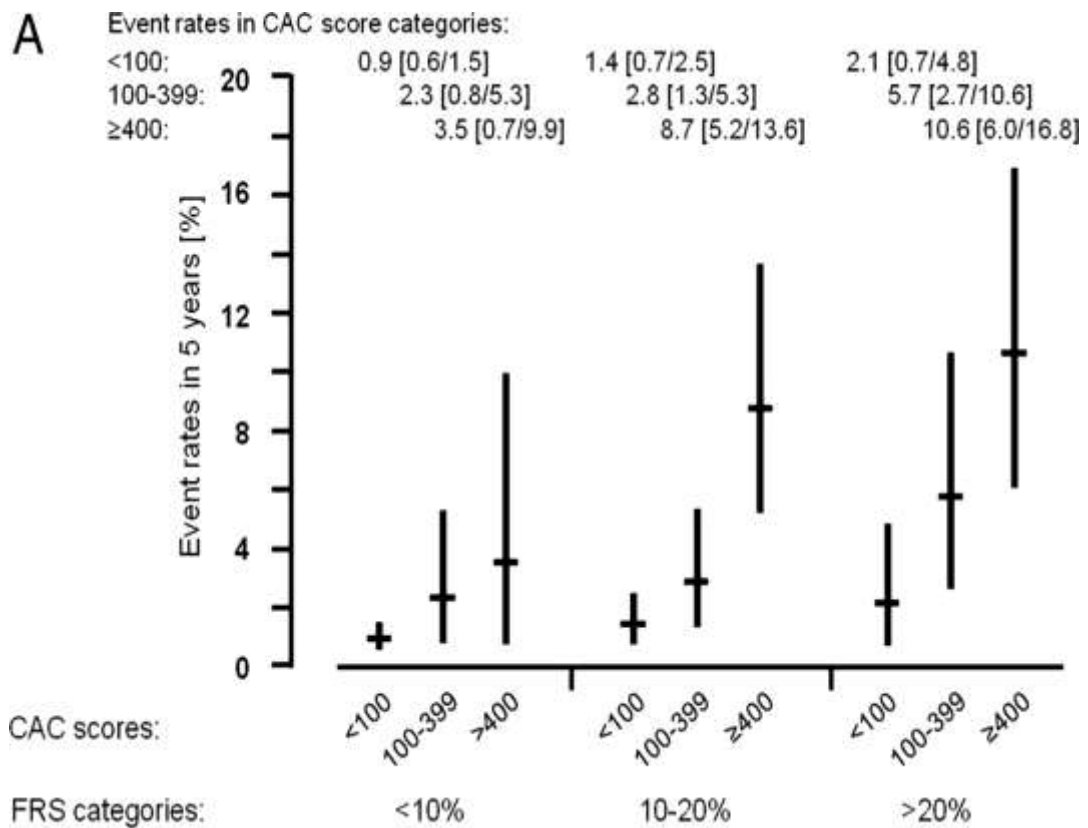


Рисунок 3 – Реклассификация групп риска по значениям кальциевого индекса (18,123)

Были получены следующие результаты. Во-первых, в очередной раз статистически доказано, что с увеличением КИ растет риск развития коронарных событий. Например, в группе с КИ 100-399 средняя частота событий была приблизительно в 5 раз выше, чем у пациентов с КИ=0, а в группе с КИ более 400 - в 10 раз выше (Рисунок 3). Во-вторых, доказана возможность реклассификации традиционных групп риска по результатам КИ. Например, в группе высокого риска по ФШР (>20%) реальная 10-тилетняя частота событий у пациентов с КИ <100 и 100-399 составила 4 и 11%, соответственно. Это позволяет их отнести в низкую и промежуточную группы риска по коронарным событиям (18). А в

группе промежуточного риска по ФШР (10-20%) 10-тилетняя частота событий у пациентов с КИ <100 и 100-399 составила 3 и 6%, соответственно. Это также позволяет реклассифицировать данные группы пациентов в более низкую категорию риска (18). Дополнительно было отмечено, что добавление КИ к оценке рисков по ФШР улучшало точность прогноза по коронарным событиям и составило 0,681 vs. 0,749 ($p < 0,003$) при оценке площади под кривой, по сравнению с ФШР.

Исследование Роттердам (122) показало, что КИ улучшает классификацию риска ИБС у пожилых людей. В общей популяции пожилых пациентов с промежуточным риском ИБС оценка КИ является мощным инструментом для реклассификации лиц в более подходящие категории риска. Исследование включало 2028 бессимптомных участников (возраст $69,6 \pm 6,2$ года). В течение среднего времени наблюдения 9,2 года произошло 135 тяжелых коронарных событий. Пациенты были классифицированы на низкие (<10%), промежуточные (от 10% до 20%) и высокие (> 20%) 10-летние категории коронарного риска, основанные на модели риска Фреймингема. Однако было доказано, что такой инструмент, как КИ, может быть использован для более точного отнесения пациентов в ту или иную группы риска. Наиболее часто реклассификация проводилась для лиц, первоначально отнесенных к промежуточному риску по ФШР: из 451 пациента промежуточного риска 134 (30%) было отнесено в низкую группу риска, а 101 (22%) - в высокую. Таким образом, у более чем половины пациентов группа риска была пересмотрена в более высокую или низкую категорию (18). В группе низкого риска 12% были реклассифицированы в промежуточную (11%) и высокую (1%) группы. В группе высокого риска 34% пациентов были реклассифицированы в промежуточную (29%) и низкую (5%) группы риска. В данном исследовании эмпирически были рассчитаны нижнее и верхнее значения КИ, которые можно использовать для отнесения пациентов к низкой, промежуточной и высокой группам риска: пациенты с КИ меньше 50 соответствуют группе низкого риска, а пациенты с КИ более 615 - группе высокого риска (18).

Недавнее исследование, опубликованное в *European Heart Journal* (128), также показало высокую значимость КИ в прогнозе сердечно-сосудистых событий. Исследование проводилось на выборке в 1226 асимптомных пациентов со средним возрастом 58 лет и продолжительностью наблюдения в среднем 5,9 лет. Было показано, что риск коронарных событий в группах с КИ 1-100, 101-400 и более 401, по сравнению с нулевым КИ, увеличивается в 3,68, 3,04 и 7,88 раз, соответственно.

1.4.5. Значение «нулевого» кальциевого индекса

Интересным свойством оценки кальция является его высокая отрицательная прогностическая ценность (18). Различные исследования показали, что бессимптомные пациенты с нулевым уровнем КИ имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе (103).

В когортном исследовании 2007 года, проведенном Budoff et al. (109), 25 253 пациента наблюдались в течение 12 лет (в среднем 6,8 лет). Авторы обнаружили, что среди пациентов с показателем КИ 0 смертность была достаточно низкой (0,4%), что подтвердило низкий долгосрочный риск смертности.

В 2009 г. был проведен метаанализ 13 исследований по прогностической ценности КИ в совокупности у 71595 асимптомных пациентов (14). У 29 312 (41%) человек КИ был равен 0, а частота событий в течение 3-5 лет наблюдения составила 0,47%, а у пациентов с положительным значением КИ частота составила 4,14% случаев. Отношение относительного риска КИ = 0 по сравнению с КИ > 0 составило 0,15; это указывает на снижение риска на 85% для людей с нулевым показателем кальция. В другом большом ретроспективном обзоре (129) был исследован КИ у 44 052 пациентов: частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с КИ = 0 составила только 0,52% в течение 5,6 лет наблюдения. Пациенты без каких-либо клинических факторов риска, но с КИ \geq 400, имели значительно более высокую частоту развития коронарных событий, чем пациенты

с ≥ 3 фактора риска, но с КИ равным 0 (коэффициент смертности 16,89 на 1000 человеко-лет против 2,72 на 1000 человеко-лет) (17,129). Это означает, что отсутствие коронарного кальция «пересиливает» наличие клинических факторов риска в отношении прогноза смертности. Похожие результаты также были получены в проспективном мультиэтническом исследовании (131) с частотой сердечно-сосудистых событий 0,52% у пациентов с нулевым значением КИ (Таблица 3).

Таблица 3 – Прогностическая ценность нулевого значения кальциевого индекса у асимптомных пациентов

Исследование	Число пациентов	Число пациентов с КИ=0	Продолжительность наблюдения (лет)	Число событий (частота событий)
Sarwar et al (129), метаанализ	71 595	29 312 (41%)	4,3	154 ССС (0,47%)
Vlaha et al (132), ретроспективно	44 052	19 898 (45%)	5.6	104 смертей (0,52%)
Budoff et al (131), проспективно	6 809	3 414 (50%)	4.1	17 ССС (0.52)

В настоящее время ни один традиционный фактор риска и биомаркер крови не обладает достаточной чувствительностью для количественной оценки риска сердечно-сосудистых событий и исключения клинически значимого поражения коронарных артерий. С точки зрения первичного профилактического скрининга нулевой показатель КИ остается, возможно, единственным самым мощным «негативным фактором риска». Выявление нулевого КИ может иметь потенциальное экономическое значение при соответствующем использовании (133). При выявлении нулевого КИ у бессимптомных пациентов и наличии низкого риска, клиницисты могут назначать менее дорогостоящие лекарства для достижения менее строгих уровней липидного профиля крови и сосредоточиться на изменении образа жизни пациента (130).

1.4.6. Значение кальциевого индекса для определения показаний к назначению гиполипидемической терапии

В текущих рекомендациях 2013 года по лечению повышенного уровня холестерина АСС / АНА рекомендуется оценивать 10-летний риск как важный показатель для оценки приемлемости терапии статинами при первичной профилактике (118, 119). Оценка риска Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) в значительной степени зависит от возраста, по данным США примерно половина взрослого населения для первичной профилактики атеросклероза имеет право на терапию статинами (58 миллионов взрослых, что на 13 миллионов больше по сравнению с предыдущими рекомендациями) (18,134). Кроме того, в ряде исследований было подтверждено, чтобы новый калькулятор рисков ASCVD может переоценивать риски для отдельных пациентов (135,136). Это приводит к разумным опасениям относительно чрезмерного использования статинов (137). Неоднократно высказывались предположения о разработке методов повышения точности оценки риска ASCVD, тем самым сужая область использования статинов.

В этом контексте КИ является не только высокоспецифическим маркером атеросклероза, но и эффективным инструментом для реклассификации рисков ASCVD (126,139). Большое количество исследований продемонстрировали более высокие абсолютные и относительные коэффициенты риска ASCVD среди лиц с повышенным КИ (111, 122, 123). Кроме того, кальциноз коронарных артерий отсутствует не только у бессимптомных пациентов (до 50% среди бессимптомного взрослого население США) (111), но и среди пациентов с высоким прогностическим риском на основе традиционных факторов риска (например, до 33% лиц с 3 факторами риска ASCVD имеют КИ = 0) (111, 138-140). Нулевой показатель КИ прогнозирует очень низкую 10-летнюю частоту коронарных событий ASCVD: от 1,5% до 3,0% у симптомных пациентов и до 0,52% у бессимптомных пациентов (141-143). Это ставит под вопрос

целесообразность назначения превентивной статиновой терапии данной категории пациентов на протяжении 10-15 лет (18).

С другой стороны, использование традиционных шкал риска не требует дополнительных ресурсов и экономических затрат и широко используется в клинической практике, а КИ требует дополнительных расходов и подвергает пациента дополнительному ионизирующему облучению. Соответственно, требуется более высокий уровень доказательств перед широкомасштабным внедрением КИ как новой оценочной шкалы риска.

На сегодняшний день единственным исследованием КИ, оценивающим клинические исходы терапии статинами, было одноцентровое исследование St. Francis Heart study (106). Пациентам был проведен КИ, а те, у кого КИ оказался > 80-й перцентилей по возрасту и полу ($n = 1,007$), были рандомизированы двойным слепым способом для терапии плацебо или аторвастатином по 20 мг в день. В течение более чем 4,3 лет исследование показало численное, но статистически незначимое различие в частоте основных сердечно-сосудистых событий в пользу группы с высоким КИ (6,9% vs 9,9%, $p = 0,08$). Однако при пересмотре результатов и выделении отдельной группы пациентов с КИ > 400 терапия аторвастатином снизила частоту сердечно-сосудистых событий на 42%.

Попытки финансировать более масштабное исследование в Соединенных Штатах не увенчались успехом. Исследование VIEW (Value of Imaging in Enhancing Wellness of Your Heart) предложило многоцентровое исследование КИ с оценкой преимуществ распределения статинов на основе значений КИ. Предлагалась выборка пациентов с низким и средним сердечно-сосудистым риском (10-летняя ФШР от 5% до 10%) и уровнем ЛПНП <160 мг/дл. Однако из-за относительно низкого риска размер выборки должен был составлять 30 000 пациентов (144). Такое исследование требовало больших экономических вложений и не было профинансировано.

В настоящее время в Европе стартовало большое рандомизированное исследование, аналогичное по дизайну VIEW, которое финансируется Европейским исследовательским советом. В этом исследовании, названном

ROBINSCA (Risk or Benefit IN Screening for Cardiovascular Disease), планируется включить 330 000 взрослых из общего населения, чтобы достичь размеров выборки 33 000. Затем методом случайного распределения 1:1:1 будет выделено три группы: группа наблюдения (без вмешательств), профилактическое лечение на основе отнесения к группе риска (назначение статинов на основе значения SCORE $\geq 10\%$) и профилактическое лечение на основе КИ (стандартная медицинская помощь для КИ <100 , назначение статинов для КИ 100-399 и назначение статинов в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для КИ ≥ 400) (18). Это исследование уже стартовало и должно завершиться примерно в 2022 году.

Дополнительно в одном из исследований (145), которое сравнивало результаты КИ с данными селективной коронарографии, было показано, что у пациентов с нулевым КИ ($n = 1457$) только у 22 (1,5%) был стеноз $\geq 50\%$: у 7 (0,5%) было $>70\%$ стеноза, у 15 (1,0%) - от 50 до 70%. У 241 (14,7%) было незначимое стенозирование менее 50%, а у 1177 (80,8%) коронарные артерии были без признаков стенозирования при селективной коронарографии.

Было показано, что кальциевый индекс лучше позволяет выявить тех бессимптомных пациентов, которые будут иметь положительный эффект от назначения статинов (146), аспирина (142), ингибиторов АПФ (147), чем другие калькуляторы риска или другие биомаркеры. Недавнее исследование (116) показало, что показатель КИ = 0 дает низкий риск смертности в течение 15 лет у пациентов низкого и среднего фремингеймского риска и в течение 5 лет - у лиц с высоким фремингеймским риском, безотносительно пола и возраста. Одно из исследований показало, что использование КИ экономически выгоднее, чем распространенное использование статинов, которое в настоящее время пропагандируется усилиями ACC/АНА (119).

В одном исследовании Taylor оценивал взаимосвязь между КИ и применением аспирина и статинов у 1640 пациентов в возрасте от 40 до 50 лет в течение 6 лет; он показал, что пациенты с КИ >0 в три раза чаще получали статины и аспирин (153). В проспективном рандомизированном исследовании

EISNER было привлечено 2137 добровольцев, которым выполнялся или не выполнялся подсчет КИ. Было доказано, что пациенты с известным КИ чаще имели улучшенные показатели систолического и диастолического давления, уровня холестерина и ЛПНП, триглицеридов, массы тела (154). Авторы отметили, что при этом не повысилась экономическая составляющая в ведении данных пациентов, поскольку она уравнилась отсутствием или уменьшением стоимости использования дополнительных ресурсов при ведении пациентов с КИ=0.

В 2018 году была введена универсальная система описания кальциноза коронарных артерий **CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System)** (198), которая рекомендуется к использованию Обществом сердечно-сосудистой томографии (Society of Cardiovascular Computed Tomography, SCCT) и Американским радиологическим колледжем (American College of Radiology (ACR)) (Таблица 4). Эта схема может применяться ко всем исследованиям кальциевого индекса, в т. ч. для КТ органов грудной клетки без ЭКГ-синхронизации (но с толщиной срезов 3 мм). Интерпретация может проводиться как визуально (V), так и количественно по методике Агатстона (A). Визуальная оценка достаточно субъективна и должна использоваться только опытным врачом рентгенологом при КТ органов грудной клетки без ЭКГ-синхронизации (18). Более того значение КИ может служить дополнительным фактором для принятия решения о назначении липидснижающей терапии (18).

Количество пораженных артерий обозначается буквой N и может быть от 1 до 4.

Таблица 4 – Шкала CAC-DRS для описания и интерпретации кальциевого индекса (18,198)

По шкале Агатстона			
	Са индекс	Риск	Рекомендации по терапии
CAC-DRS 0	0	Очень низкий	Назначать терапию не рекомендуется
CAC-DRS 1	1–99	Умеренный риск	Умеренные дозы статинов
CAC-DRS 2	100–299	Средний риск	Умеренные-высокие дозы статинов + аспирин 81мг
CAC-DRS 3	>300	Средний или выраженный риск	Высокие дозы статинов + аспирин 81 мг
Визуальная оценка			
	Са индекс	Риск	
CAC-DRS 0	0	Очень низкий	Назначать терапию не рекомендуется
CAC-DRS 1	1	Умеренный риск	Умеренные дозы статинов
CAC-DRS 2	2	Средний риск	Умеренные-высокие дозы статинов + аспирин 81мг
CAC-DRS 3	3	Средний или выраженный риск	Высокие дозы статинов + аспирин 81 мг

Примеры применения шкалы CAC-DRS:

Шкала Агатстона = А

Количество пораженных артерий = N

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

Визуальная оценка = V

Количество пораженных артерий = N

- | | |
|--------------------------------------|---------------|
| 1. CAC 0 | CAC-DRS V0 |
| 2. CAC 1 в стволе ЛКА, ПНА и ПКА | CAC-DRS V1/N3 |
| 3. CAC 2 в ПНА, ОА и ПКА | CAC-DRS V2/N3 |
| 4. CAC 3 в стволе ЛКА, ПНА, ОА и ПКА | CAC-DRS V3/N4 |

1.5. Подсчет кальциевого индекса при КТ органов грудной клетки без ЭКГ синхронизации

1.5.1. Актуальность выявления кальциноза коронарных артерий при исследовании КТ органов грудной клетки

Кальциноз коронарных артерий является достаточно характерной находкой в современной популяции, особенно у возрастных и курящих пациентов. Основной задачей у данной группы населения, как уже было отмечено, является своевременное выявление опухолевых заболеваний легких (161). При анализе КТ органов грудной клетки и поиске подозрительных очаговых изменений коронарный кальциноз является достаточно частой находкой (155) и может встречаться от 40% до 80% случаев (156,157). Известно, что болезни сердца являются ведущей причиной смерти у всех пациентов с заболеваниями легких, в т.ч. с ХОБЛ и раком легких (158). В исследовании National Lung Screening Trial (158) было показано, что частота смерти у пациентов высокого риска развития рака легких выше от сердечно-сосудистых заболеваний, чем непосредственно от рака легких: 24,8% умерло от ССС, 24,1% от рака легкого. Из исследования для выявления взаимосвязи между кальцинозом коронарных артерий и смертностью была взята подгруппа из 1442 человек. Оценка кальциноза проводилась тремя методами (159): простой визуальный метод - отсутствие кальциноза, умеренный, средний и выраженный кальциноз; сложный визуальный метод - 10 сегментов по 3-хбалльной шкале (максимум 30 баллов); полуавтоматический метод Агатстона без ЭКГ синхронизации. Была доказана тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистой смертностью и степенью кальциноза коронарных артерий вне зависимости от метода оценки с приблизительно троекратным увеличением риска при максимальных значениях кальциноза, по сравнению с его отсутствием. Эти результаты доказывают, что даже обычная визуальная оценка коронарного кальциноза может иметь больше клиническое значение. Наличие кальциноза

статистически значимо увеличивает риск (160). Можно предположить, что упоминание о наличии или отсутствии коронарного кальциноза, а также степени его выраженности при анализе изображений КТ ОГК, а также в скрининговых программах по раку легкого, может оказать благоприятное влияние на дальнейшую тактику ведения пациента с точки зрения риска сердечно-сосудистых событий. Недооцененной остается возможность анализа коронарного кальция при анализе изображений КТ ОГК для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и внесения пациентов в ту или иную группу риска (161).

Кальциноз коронарных артерий выявляется до 80% КТ органов грудной клетки, которые проводились не по кардиальным показаниям (156,157,162). Однако случайная находка кальция является достаточно распространенным явлением и нередко пропускается в описательной картине и заключении. До недавнего времени отсутствовали рекомендации по указанию коронарного кальция при составлении отчетов врачами-рентгенологами. В одном из исследований, посвященных этой теме, (162) было пересмотрено 447 КТ ОГК и заключений врачей-рентгенологов. Авторы обнаружили коронарный кальциноз в 332 из 447 исследований, но только в 83 случаях (25%) он был отражен в описательной картине. Причем рентгенологи с большим стажем указывали на находку более часто, чем менее опытные специалисты. В другом исследовании (163) кальциноз присутствовал в 58% КТ ОГК без ЭКГ синхронизации из 355 пациентов. В 44% отсутствовало упоминание о наличии кальция в коронарных артериях. В другом исследовании при ретроспективном анализе 201 КТ ОГК пациентов без анамнеза ИБС в 53% (112) случаев был выявлено обызвествление артерий, однако только в 69% случаев из 108 кальциноз был описан в заключении (164). В других исследованиях приводятся цифры от 22% до 75% отсутствия в описательной картине кальциноза коронарных артерий (157).

В связи с этими данными в 2016 году Центры страховой медицинской помощи США (Medicaid и Medicare) согласовали со скрининговым регистром о раку легкого от Американского колледжа радиологов (American College of Radiology National Radiology Data Registry's Lung Cancer Screening Registry (ACR

NRDR LCSR) формат описания КТ органов грудной клетки. Только при его соблюдении скрининговые исследования будут покрываться страховыми программами, а соответствие протоколов описания КТ ОГК заявленным шаблонам входит в программы сертификации медицинских центров. Обязательной деталью в описании органов грудной клетки является описание кальциноза коронарных артерий и степени его выраженности (165).

В 2016 году общество сердечно-сосудистой компьютерной томографии и общество торакальной радиологии (Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) and the Society of Thoracic Radiology (STR)) выпустили рекомендации, в которых отмечается необходимость указания на наличие или отсутствие коронарного кальциноза при описании всех КТ органов грудной клетки, а также степени его выраженности (отсутствие, умеренный, средний и выраженный) (165). Использование шкалы Агатстона оставляется на усмотрение лечебного центра или врача-радиолога.

Высокое значение имеет возможность оценки коронарного кальция и определения категории риска при выполнении низкодозовых КТ ОГК у пациентов при скрининге рака легкого. При этом отсутствует необходимость проведения дополнительных сканирований с ЭКГ-синхронизацией (18). Более того, совместный подсчет кальциевого индекса и скрининг рака легкого при выполнении всего одного сканирования может положительно сказаться на экономических особенностях скрининговых программ (166). В исследовании the Prospective Army Coronary Calcium Project у относительно молодых пациентов (средний возраст 43 года) было показано 11-кратное увеличение риска тяжелых СС событий (13). Наличие кальциноза коронарных артерий у молодых асимптомных пациентов имело высокую независимую прогностическую и медико-экономическую ценность в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний. При правильном применении метода и выборе пациентов КИ может способствовать более рациональному расходованию средств с уменьшением времени на диагностику, снижением числа повторных исследований (167). Существует огромный неиспользуемый потенциал по скринингу сердечно-

сосудистых заболеваний среди множества ежегодных исследований органов грудной клетки без дополнительного облучения пациентов, дополнительной стоимости или других ограничений со стороны пациентов (19). Оценка кальциевого индекса может быть эффективным дополнением при оценке нативной КТ ОГК, в том числе и при скрининге рака легкого с использованием НДКТ (168).

Касательно прогностической ценности подсчета КИ при несинхронизированных КТ ОГК, в т.ч. и низкодозовых, было проведено несколько аналитических исследований из выборок, посвященных скрининговым программам по раку легкого. В исследовании NELSON было выявлено, что КИ оказался более прогностически ценным в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с возрастом и анамнезом курения (169). В знаменитом исследовании National Lung Screening Trial (NLST), в котором участвовало 53454 пациентов (8), наиболее частой причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания (956 случаев), а на втором месте был рак легкого (930 случаев). Эти данные подтверждают, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности даже среди курильщиков (169). В одной из подгрупп данного исследования была показана тесная взаимосвязь между кальцинозом коронарных артерий и смертностью. Подвыборка из 1442 пациентов была проанализирована на предмет анализа кальциноза артерий и смертности (91). Подсчет проводился тремя способами: простая качественная оценка - незначительный, умеренный и сильный кальциноз; по визуальной шкале Weston и по шкале Агатстона. Выявлена сильная взаимосвязь между коронарной смертностью и КИ при всех методиках подсчета с почти троекратным увеличением риска, по сравнению с нулевым и максимальными значениями КИ. Это показывает, что даже обычная визуальная оценка степени кальциноза может иметь важное клиническое значение.

Возможно, наилучшие результаты могут быть достигнуты при использовании мультиспиральных компьютерных томографов последних поколений с более быстрым временем вращения трубки, более тонкими срезами и

большим количеством детекторов. Высокая скорость вращения трубки уменьшает восприимчивость к сокращениям сердца, а тонкая ширина рядов детекторов допускают более тонкие срезы и уменьшают частичные объемные эффекты, что делает измерения кальция более точными и надежными.

1.5.2. Сопоставимость результатов

В систематическом обзоре и метаанализе Xie et al. (170) показали высокую сопоставимость подсчета КИ при КТ ОГК без синхронизации со стандартной методикой кальциевого индекса. Основываясь на пяти исследованиях (171-175), авторы пришли к выводу, что при наличии выраженного кальциноза коронарных артерий КТ без синхронизации дает достаточно надежный результат при сравнении с КТ с ЭКГ синхронизацией (17). Однако они обнаружили, что обычная КТ дала ложноотрицательный результат у 8,8% пациентов и занижала высокий индекс в 19,1% случаев. Кроме того, на основе этих пяти исследований, включающих 34 028 бессимптомных пациентов, авторы также могли сделать вывод о том, что у асимптомных пациентов, которые проходили скрининговое обследование по программе рака легких, увеличение группы КИ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и с увеличением риска коронарных событий (17).

Одним из первых является исследование Kim et al. (173) на небольшой выборке пациентов 128 человек, в котором была показана 91% чувствительность, 89% специфичность, 91% положительная прогностическая ценность, 93% отрицательная прогностическая ценность и 90% точность при выявлении КИ >0 при КТ ОГК без ЭКГ синхронизации; коэффициент корреляции составил 0,892. Наиболее высокой степенью корреляции обладали реконструкции по срезами 2,5мм, по сравнению со срезами по 1 и 5мм. Однако, стоит также отметить, что в исследовании 57% всех пациентов имели КИ=0 (17).

Budoff et al. (171) оценивали сопоставимость значений КИ при стандартных КТ ОГК и КТ с ЭКГ-синхронизацией и обнаружили отличные корреляции между

двумя методиками подсчета ($r = 0,96$). Изображения для кальциевого индекса с ЭКГ синхронизацией были получены на 64-срезовом КТ с интервалом 2,5 мм и включали все коронарные артерии. Измеренная эффективная доза облучения с использованием этого метода составляла приблизительно 1 мЗв на пациента, однако коэффициент пересчета для грудной клетки использовался 0,014, что и привело к занижению эффективной дозы (17). Реконструкции из стандартных изображений КТ органов грудной клетки также проводились по 2,5мм. Подсчет КИ проводился по шкале Агатстона. В этом исследовании использовались наиболее часто применяемые диапазоны КИ: 0, 1-100, 101-400 и > 400 . Корреляция значений КИ, полученных с помощью двух методик, была превосходной (Agatston ICC = 0,96, объемный ICC 0,97, $p < 0,0001$). Средние абсолютные значения Агатстона для не ЭКГ КТ и для ЭКГ КТ 353,6 (95% ДИ от 169,0 до 538,2) и 277,1 (95% ДИ от 136,4 до 417,8). Различия между значениями увеличивались с ростом значения КИ. Когда подсчет результатов был ограничен только значениями КИ < 1000 , то среднее различие между двумя методиками снизилось до 137 (ДИ от 44 до 231). Было отмечено, что расчетный КИ по КТ без ЭКГ завышает значения по сравнению с классической методикой Агатстона. Статистический подсчет показал превосходное совпадение между двумя методами оценки КИ. Недостатком является небольшая выборка пациентов – всего 50 человек (17). Диапазоны КИ, которые использовались в данном исследовании, были стандартными (0, 1-100, 101-400 и > 400). Исследование показало отличную корреляцию по группам. Исследования, проведенные с ЭКГ, показали, что 17 пациентов (34%) имели КИ = 0, 12 пациентов (24%) имели значения в диапазоне 1-100, 6 пациентов (12%) - в диапазоне 101-400 и 15 (30%) - > 400 . Расчетный КИ оказался равным 0 у 17 пациентов (34%), у 11 пациентов (22%) в группе 1-100, у 4 пациентов (8%) в группе 101-400, а у 18 пациентов (36%) - > 400 . Совпадение было обнаружено у 47 (94%) из 50 случаев, причем три случая были завышены за счет не связанных исследований.

В другом исследовании Wu et al. (172) сопоставляли показатели КИ при НДКТ (120 кВ, 20 мА) и при стандартной методике кальциевого индекса (120 кВт,

150 мА). Исследование 483 пациентов проводилось на 16-срезовой томографе. Коэффициент пересчета лучевой нагрузки использовался 0,017. Индекс рассчитывался как суммарно для всех коронарных артерий, так и для каждой артерии по отдельности. Коэффициент совпадения значений КИ был достаточно высоким (до 95%). Также оценивалась точность определения наличия или отсутствия кальциноза с использованием классического КИ как референсного метода. Только в 5 случаях были даны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Соответственно, НДКТ без ЭКГ показало положительную и негативную прогностическую ценность метода в 98%. Степень совпадения четырех основных диапазонов КИ (0, 1-100, 101-400, > 400) была высокой (каппа = 0,89 для двух наблюдателей).

В недавнем исследовании (182) оценка КИ проводилась с использованием двухэнергетического компьютерного томографа с высоким питчем. Было исследовано 185 пациентов, которым в дополнение к низкодозовой КТ ОГК проводилась нативная КТ с ЭКГ синхронизацией. При КТ ОГК использовался высокий питч 3,0 и быстрое время сканирования 0,28 с, а для кальциевого индекса использовалось пониженное напряжение на трубке 100 кВ и 112 мАс. Как отмечают исследователи, это позволило добиться следующих средних величин дозовых нагрузок: для КТ ОГК – 0,97 мЗв, для КИ – 0,37 мЗв. Коэффициент пересчета использовался 0,017. Среди 185 пациентов КИ более 0 был у 111 пациентов. Совпадение между двумя методиками подсчета было практически идеальным (показатель k 0,95, 95% CI 0,93-0,98). Это было первое исследование, которое использовало высокие питч и высокое временное разрешение при оценке КИ, что отразилось в низких показателях дозовой нагрузки (17). Однако ограничением метода является также небольшое количество пациентов и сложность в воспроизводимости данного исследования (скорость вращения трубки 0,28с и высокий питч недоступны в одноэнергетических томографах). Также в исследовании использовалась итеративная реконструкция при построении изображений для КИ, что может влиять на окончательный результат (17).

В исследовании Kirsch (174) использовалась визуальная оценка кальциноза коронарных артерий, т.н. шкала Weston (Weston score), по сравнению с классической шкалой Агатстона. Шкала Weston была разработана для оценки каждой крупной коронарной артерии (ствола ЛКА, ПНА, ОА и ПКА): 0 – визуальное отсутствие кальциноза, 1 – наличие кальция только в пределах одного пикселя, 3 – кальциевая бляшка с артефактом свечения, а 2 – промежуточный между 1 и 3 вариант. Шкала Weston подсчитывалась как сумма значений для каждой артерии. (от 0 до 12). В исследовании ретроспективно участвовало 127 мужчин и 36 женщин без симптомов, причем у 114 пациентов КИ и шкала Weston были 0, что, конечно, является ограничением метода. Исследование проводилось на двух разных томографах - 16- и 64-детекторных. Тем не менее это исследование считается одним из первых, которое доказало высокую корреляцию между визуальной оценкой кальциноза и КИ. Корреляция оказалась сильной как в суммарном значении, так и для каждой артерии по-отдельности (кроме ствола ЛКА). Например, оценка 2 по шкале Weston соответствовала КИ более 100, а 7 – КИ более 400. Однако визуальная оценка кальциноза коронарных артерий остается достаточно субъективной и необходимы исследования с более репрезентативными выборками, в т.ч. с симптомными пациентами.

При метаанализе, проведенным Xi et al, (170) были включены 5 вышеупомянутых исследований с общей сложности 1316 бессимптомных пациентов (Таблица 5). Диагностическая ценность КИ без ЭКГ синхронизации оценивалась в 4 исследованиях с 1153 пациентами, среди которых 137 (11,9%) пациентов имели КИ от 100 до 400. Из 625 пациентов с КИ>0 у 55 (8,8%) кальциноз не был выявлен при использовании подсчета без ЭКГ синхронизации. Причем у данных пациентов 52 (8,3%) человека относились к группе КИ 1-100, а 3 (0,5%) к группе КИ 101-400, по данным КИ с ЭКГ синхронизацией. Среди 162 пациентов с КИ \geq 400 по данным КИ с ЭКГ синхронизацией в 31 (19,1%) случае КИ оказался недооцененным по методике без ЭКГ синхронизации. Из них 2 (1,2%) пациента были отнесены к группе КИ 1-100 и 29 (17,9%) - к группе 101-400. Однако только у 26 человек (2,6%) с КИ<400 кальциноз был переоценен и

они были отнесены в группу $KI > 400$. При метаанализе 3х исследований (одно было не включено из-за визуальной оценки кальциноза) с выборкой 661 пациент коэффициент корреляции по абсолютным значениям составил 0,94 (95% confidence interval, 0.89–0.97), а коэффициент корреляции по 4 группам риска 0.89 (95% CI, 0.83–0.95). В целом было 8,8% ложноотрицательных результатов и 19,1% случаев недооценки высоких показателей кальциевого индекса.

Таблица 5 – Исследования по сопоставимости значений КИ, полученных с ЭКГ синхронизацией и при КТ органов грудной клетки (18,170)

	Budoff 2011 (171)	Einstein 2010 (175)	Kim 2008 (173)	Kirsch 2011 (174)	Wu 2008 (172)
Количество пациентов	50	492	128	163	483
% мужчин	-	44	100	78	66
Тип КТ	64-МСКТ	16-ОФЭКТ 16-ПЭТ/КТ	40-МСКТ	16- и 64- МСКТ	16-МСКТ
Толщина срезов	2,5	-	2,5	5/3,0	3,0
% нулевого КИ	34	65	57	70	54
Оценка КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	Визуально	КИ 4 группы КИ
Референсный метод КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	КИ	КИ 4 группы КИ
Коэффициент совпадения	$r=0,96 +$ $k=0,9$	$k=0,89$	$r=0,89$	$r=0,83$	$r=0,95 +$ $k=0,89$

1.5.3. Прогностическая ценность подсчета кальциевого индекса без ЭКГ синхронизации

В метаанализе Xi et al 5 исследований (170), которые изучали прогностическую ценность КИ при КТ ОГК без ЭКГ синхронизации, было включено 34 028 бессимптомных пациентов (90, 177, 178, 179, 181) (Таблица 6). Среднее время наблюдения составило 45 месяцев (10–72 месяцев). Никто из участников на момент КТ исследования не имел в анамнезе истории или симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. В течение всего периода наблюдений произошло 207 коронарных смерти и 675 сердечно-сосудистых событий. В целом с увеличением значения КИ увеличивалась частота коронарных событий и смертности. К сожалению, в исследованиях не было данных по прогностической ценности групп риска по КИ (17); однако в одном исследовании был указан почти 7-кратный риск сердечной смерти при КИ >1000 (180). Пациенты с нулевым КИ имели наименьшую частоту событий. В течение 45 месяцев произошло 47 смертей (0,55%) среди 8487 пациентов с нулевым КИ (86,175) и 72 коронарных события (1,3%) у 5249 пациентов с нулевым КИ (178,180). Среди 6415 пациентов с положительным КИ произошло 160 сердечно-сосудистых смертей (2,5%) (90,179), а среди 12718 пациентов с подтвержденным кальцинозом коронарных артерий – 570 (4,5%) коронарных событий (17,178,180).

В одном из исследований был проведен подсчет КИ по Агатстону у 958 пациентов, прошедших скрининговую программу по раку легкого. В течение 20,5 месяцев наблюдения произошло 127 сердечно-сосудистых событий (177). По сравнению с нулевым КИ, частота коронарных событий для групп риска 1-100, 101-1000 и >1000 составила 1.38 (95% CI, 0.39-4.90), 3.04 (95% CI, 0.95-9.73), и 7.77 (95% CI, 2.44-24.75), соответственно.

Таблица 6 – Исследования прогностической ценности значений КИ, полученных по КТ органов грудной клетки (170)

Исследования	Наблю дение, мес	Метод подсчета	Группы риска	Число событий/ число в группе	Риск событий
Itani 2004 (179)	48	Наличие/ отсутствие кальциноза	КИ=0 КИ>0	4/4914 0,08% 10/1206 0,83%	- -
Jacobs 2011 (178)	18	Визуальный подсчет	0 1-2 3-5 6-12	65/3435 1,8% 113/2498 4,5% 149/2603 5,7% 191/1874 10,2%	1,0 2,8 3,8 6,9
Jacobs 2012 (177)	10	4 группы риска КИ	КИ 0 КИ 1-100 КИ 101-1000 КИ >1000	10/1814 0,6% 27/2191 1,2% 32/2267 1,4% 58/1285 4,5%	1,0 1,8 1,9 5,3
Shemesh 2010 (90)	72	Визуальный подсчет	0 1-3 4-12	43/3573 1,2% 66/3589 1,8% 84/1640 5,1%	1,0 1,6 4,7
Sverzellati 2012 (181)	36	2 группы КИ	КИ ≤ 400 КИ > 400	26/1079 2,4% 7/80 8,8%	1,0 2,9

1.5.4. Исследования по автоматическим алгоритмам подсчета кальциевого индекса

Существует несколько исследований по изучению автоматических алгоритмов подсчета кальциевого индекса (182-187). В одном из крупных исследований Takx et al. (182) показал высокую степень корреляции между автоматическим и стандартным методами подсчета кальциевого индекса. Общая выборка составила 1749 сканов. Коэффициент корреляции составил 0,9 для методики Агатстона и 0,88 при подсчете объема кальция. Коэффициент каппа k , отражающий степень совпадения при отнесении значений КИ к группам риска, оказался также высоким 0,85.

В другом исследовании Ahmed et al. (183) также показали, что использование автоматических методов подсчета КИ не уступает стандартным методикам. Основная идея исследования заключалась в возможности подсчета КИ на изображениях КТ коронарографии с в/в контрастированием, таким образом, исключая необходимость выполнения дополнительных сканирований. Автоматизированная методика показала высокую степень корреляции. У 100 исследований степень корреляции составила 0,949. Однако коэффициент k по распределению КИ по категориям риска оказался средним на уровне 0,588.

В одном из последних крупных исследований (184) было изучено возможность автоматического подсчета КИ с помощью нейронных сетей. За основу была взята база из 5973 исследований, из которых 4973 были использованы для обучения и настройки алгоритма подсчета, а 1000 исследований – непосредственно для тестирования методики. Коэффициент корреляции составил 0,93, а процент совпадения по группам риска составил 72,6%. В другом исследовании тех же авторов (185) коэффициент корреляции на выборке в 1500 пациентов составил 0,86. Особенностью исследований является создание самообучающегося алгоритма, который на основе предыдущих КТ

изображений КИ, автоматически настраивается на расчет КИ по изображениям обычных КТ органов грудной клетки без вмешательств оператора.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования

В исследование включены пациенты, которым за период ноябрь 2017 года и июнь 2018 выполнялись КТ органов грудной клетки и кальциевый индекс в сочетании или без КТ коронарографии или КТ левого предсердия в отделении лучевой диагностики ГКБ им. И.В. Давыдовского. Пациенты с коронарной реваскуляризацией в анамнезе или с электродами от ЭКС или дефибрилляторов в грудной полости были в дальнейшем исключены из исследования.

2.2. Методы исследования

Все КТ исследования выполнены на 80-рядном компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba, Япония). Областью сканирования при КТ ОГК являлась вся грудная клетка, а КИ с ЭКГ синхронизацией - расстояние от бифуркации трахеи до верхушки сердца. При КИ по Агатстону проводилось проспективное сканирование с ЭКГ синхронизацией в фазу 75% между зубцами R-R. Исследования проводились в кранио-каудальном направлении, в положении пациента на спине, с задержкой дыхания на вдохе. Полученные реконструкции изображений отправлялись на рабочую станцию Vitrea для дальнейшего анализа. Дозовая нагрузка учитывалась отдельно для КИ и КТ ОГК по показателям DLP, а для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,017.

2.2.1. Протоколы получения изображений

Таблица 7 – Параметры получения изображений

Параметры	КИ с ЭКГ синхронизацией	КТ ОГК	НДКТ ОГК
ЭКГ синхронизация	Да	Нет	Нет
Сканирование	Спиральное в фазу диастолы (75%) R-R цикла	Спиральное	Спиральное
Диапазон сканирования	Карина - верхушка сердца	Вся грудная клетка	Вся грудная клетка
Время вращения трубки, мс	0,23 (полоборота)	0,5	0,35
Питч		1,4	1,4
Коллимация	3,0ммx4	0,5ммx80	0,5ммx80
кВ	120	120	120
мА	250	60-250	40-90
Модуляция силы тока	нет	да	да
Реконструкция для подсчета КИ			
Толщина срезов, мм	3	3	3
Расстояние между срезами, мм	3	3	3
FOV, мм	220	250-300	250-300
Фактор реконструкции	FC12	FC12	FC12
Дозовая нагрузка			
DLP (мГр)	83,53	181,76	54,71
Эффективная доза, мЗв, коэфф. 0,017	1,42	3,09	0,93

Протокол для НДКТ (Таблица 7) был использован по аналогии с протоколом, который использовался в известном исследовании The National Lung Screening Trial, доказавшему эффективность скрининга рака легких с помощью НДКТ ОГК (8, 199). Мы, так же как и американские коллеги использовали показатель

напряжения на трубке в 120 кВ, не снижая его, чтобы избежать излишней зашумленности изображения. Снижение дозовой нагрузки было достигнуто преимущественно за счет снижения силы тока. Поскольку мы использовали эффект модуляции силы тока на трубке, то оставили рекомендуемый диапазон от 40 до 90 мА для низкодозового сканирования, а также увеличили скорость вращения трубки.

2.2.2. Оценка кальциноза

КИ рассчитывался с помощью приложения «Ca score» на рабочей станции Vitrea. Показатель рассчитывался на изображениях как сумма площади включений кальция плотностью выше 130 ед.Х., умноженная на фактор плотности. Фактор плотности зависит от максимального показателя плотности в зоне интереса: фактор 1 130-199 ед.Х., фактор 2 200-299 ед.Х., фактор 3 300-399 ед.Х., фактор 4 более 400 ед.Х. Толщина среза, в т.ч. в реконструкциях КТ ОГК, составляла 3мм. Отдельно оценивались КИ по Агатстону, индекс объема кальция и индекс массы кальция как суммарно по всем артериям, так и по отдельности для ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА). Оценивались как абсолютные значения, так и их распределение по стратификационным группам риска, предложенные впервые Rumberger et al. (188) и отраженные в рекомендациях АНА/АСС 2010 (101): очень низкий риск (КИ=0), средний риск (1-100), умеренно высокий риск (101-400), высокий риск (401-1000), очень высокий риск (>1000). С 2018 года существуют разработанная и рекомендованная к использованию шкала **CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System)**, которая допускает как использование абсолютных значений КИ по Агатстону, так и визуальную оценку для описания кальциноза коронарных артерий. Однако по своей сути она повторяет и по-своему интерпретирует группы риска, предложенные еще в 2010. Нами было принято решение использовать именно стратификационные группы по значениям КИ, которые были

рекомендованы еще в 2010 году, поскольку они опираются на крупномасштабные многоцентровые исследования, абсолютно доказывающие их прогностическую ценность.

Поскольку пациентам проводилась КТ ОГК или НДКТ ОГК с дальнейшим подсчет КИ по реконструкциям изображений, то дополнительно проводился расчет коэффициентов корреляции между этими двумя группами, а также их сравнение друг с другом. Это одна из отличительных особенностей нашей работы, которая больше не встречается ни у кого из наших зарубежных коллег. Таким образом, мы могли оценить какая методика сканирования: стандартная КТ ОГК или низкодозовая КТ ОГК, - в наибольшей степени подходят для расчета КИ.

Другой отличительной особенностью нашей работы является проведение дополнительного статистического анализа без нулевых значений кальциевого индекса. В предыдущих исследованиях наших зарубежных коллег доля нулевых значений КИ в выборке достигала 30-54%, что, по нашему мнению, могло оказывать влияние на окончательный статистический результат. Поскольку отсутствие кальциноза коронарных артерий (КИ=0) достоверно выявляется как при нативных КТ ОГК, так и при стандартном КИ, то нулевые значения были удалены из статистического анализа.

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США) и IBM SPSS Statistic 20 (США). При этом определяли среднюю величину (M) каждого параметра и стандартное отклонение. Для суждения о значимости различий производили вычисление критерия достоверности Стьюдента:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где t – критерий достоверности Стьюдента,
 M_1 и M_2 – средние значения выборки,
 m_1 и m_2 – средние ошибки средних значений.

Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

В связи с тем, что основные значения кальциевого индекса имели распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись также в виде значений медиан.

Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах.

Коэффициент корреляции между значениями, полученными двумя методами, рассчитывался по методу Спирмена для непараметрических критериев (r – коэффициент корреляции).

Степень совпадения по отнесению полученных значений КИ по группам оценивалась с помощью коэффициента Коэна каппа k , - статистическая мера соглашения для качественных (категорических) пунктов и таблиц сопряженности. При анализе степени совпадения исходили из следующей градации: значение каппа <0 , нет совпадения; 0.0–0.20, слабое совпадение; 0.21–0.40, небольшое совпадение; 0.41–0.60, среднее совпадение; 0.61–0.80, хорошее совпадение; 0.81–1.00, почти идеальное совпадение. Уровень достоверности считался в 95% интервале.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Сопоставление значений кальциевого индекса, рассчитанных по разным методикам

3.1.1. Сопоставление абсолютных значений и корреляция

425 пациентам за период с ноября 2017 года по июнь 2018 года были выполнены КТ органов грудной клетки в сочетании с кальциевым индексом. 398 исследований КТ было включено в окончательный анализ после исключения 27 пациентов из общей выборки по причине коронарной реваскуляризации в анамнезе (АКШ или стентирование коронарных артерий). Средний возраст пациентов составил $65,61 \pm 13,13$ лет. Количество мужчин составило 192 (48%) (Таблица 8). Среднее значение КИ у мужчин составило $382,03 \pm 621,6$, а у женщин - $200,38 \pm 403,1$ ($P=0,00055$). Количество пациентов с нулевым КИ составило 108 пациентов (27%): среди них у 40 (37%) и у 68 (67%) женщин.

Таблица 8 – Характеристика пациентов выборки

Характеристика пациентов	Количество, n	Доля в выборке, %
Мужской пол	192	48
Избыточная масса тела/ ожирение	125	31
Артериальная гипертензия	142	36
Курение	205	52
Сахарный диабет	25	6
Дислипидемия	58	15
Аритмия	123	31
Инфаркт миокарда в анамнезе	17	4

Из 398 исследований 202 было выполнено стандартных КТ ОГК и 196 низкодозных КТ ОГК. Среднее значение кальциевого индекса по Агатстону

составило 288 с учетом нулевых значений и 395 без нулевых значений, а расчетный КИ – 280 и 384, соответственно. В Таблице 9 значения указаны как с нулевыми, так и без нулевых значений КИ.

Таблица 9 – Средние значения и медианы КИ, рассчитанные классическим методом и по изображениям КТ органов грудной клетки

		Классический КИ		Расчетный КИ	
		Среднее значение	Медиана	Среднее значение	Медиана
КИ	С нулевыми значениями	288,01 ± 527,32	68,5 (0-3319)	279,9 ± 541,32 (p=0,16)	58,5 (0-3626)
	Без нулевых значений	395,27 ± 582,62	165 (0-3319)	383,9 ± 602,07 (p=0,16)	147 (0-3626)
Volume	С нулевыми значениями	274,83 ± 523,2	68,5 (0-3319)	275,6 ± 546,8 (p=0,8)	58,5 (0-3626)
	Без нулевых значений	377,2 ± 580,8	165 (0-3319)	378,2 ± 609,7 (p=0,8)	147 (0-3626)
Mass	С нулевыми значениями	73,3 ± 161,9	16,02 (0-754,91)	67,6 ± 129,7 (p=0,1)	14,8 (0-745,8)
	Без нулевых значений	100,6 ± 182,4	38,8 (0-754,9)	92,8 ± 144,1 (p=0,1)	36,6 (0-745,9)

На Рисунке 4 показаны примеры сопоставления аксиальных изображений для расчета КИ по реконструкциям НДКТ ОГК и по стандартной методике КИ с ЭКГ синхронизацией.

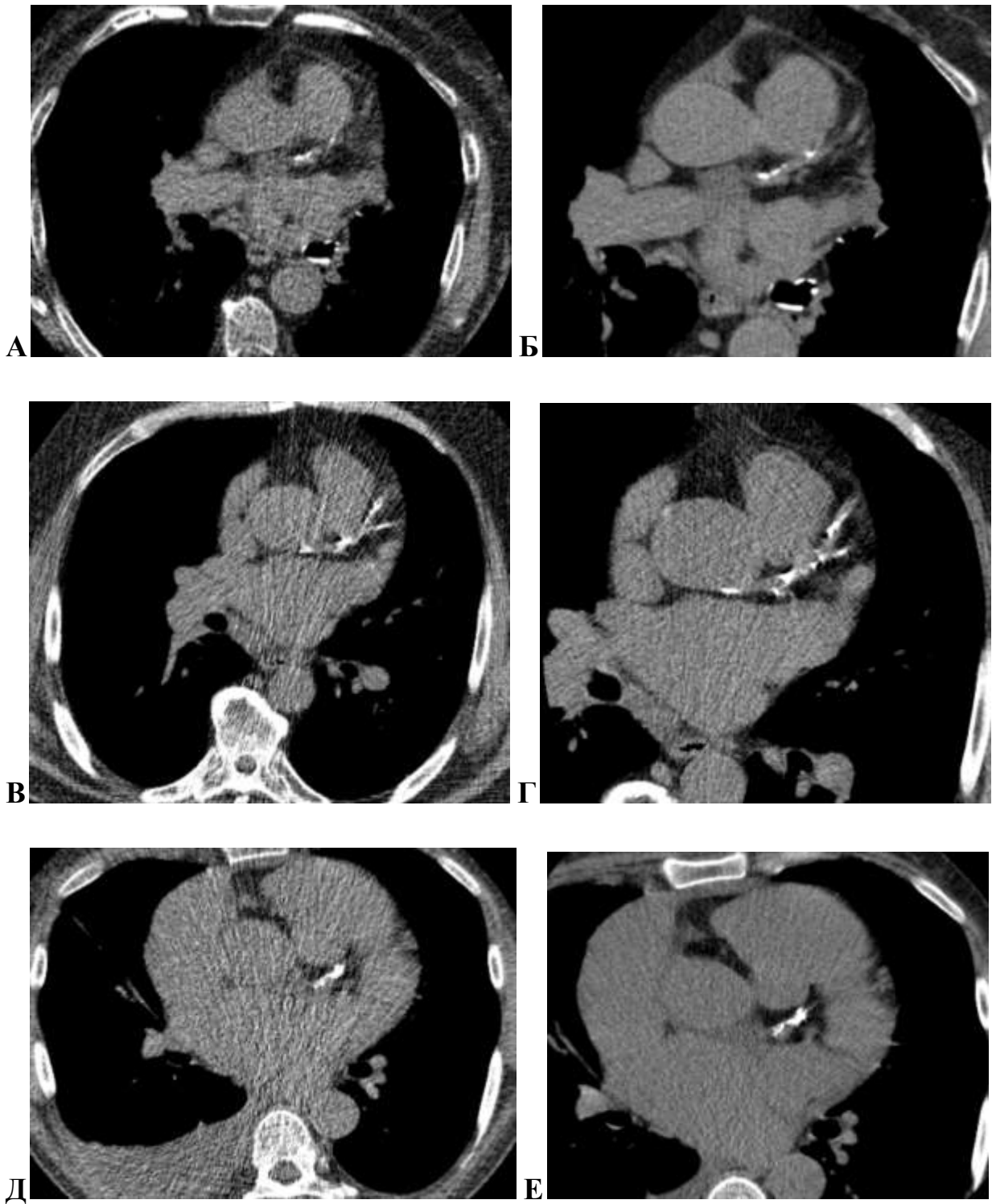


Рисунок 4 – Аксиальные КТ органов грудной клетки изображения для расчета КИ. А-Б, В-Г, Д-Е. Реконструкции изображений НДКТ ОГК по 3мм для расчета КИ (А, В, Д) и стандартная методика КИ (Б, Г, Е) с ЭКГ синхронизацией у одних и тех же пациентов.

Коэффициенты корреляции по значениям КИ, объему и массе оказались достаточно высокими (Таблица 10) как с учетом, так и без учета нулевых значений КИ: общий коэффициент корреляции с нулевыми значениями составил $r=0.985$ ($p<0,05$). Исключив нулевые значения КИ, ожидаемо мы получили и снижение общего коэффициента корреляции (до $r = 0.975$). Тем не менее, он также оставался достаточно высоким, что может говорить о высокой степени совпадения абсолютных значений КИ

Таблица 10 – Коэффициенты корреляции значений КИ, рассчитанных разными методами

Коэффициенты корреляции	С «нулевыми» значениями	Без «нулевых» значений
Кальциевый индекс	0,985	0,975
Volume	0,985	0,977
Mass	0,985	0,976

Дополнительно, Графики 1 и 2 показывают высокую степень корреляции значений КИ как с нулевыми значениями КИ (График 1), так и без нулевых значений (График 2). Отмечается плотный характер распределения относительно средней кривой. Обращает на себя внимание более удаленный разброс значений КИ > 1000 , а также занижение значений расчетного КИ по сравнению со стандартным КИ примерно на 10-16 единиц.

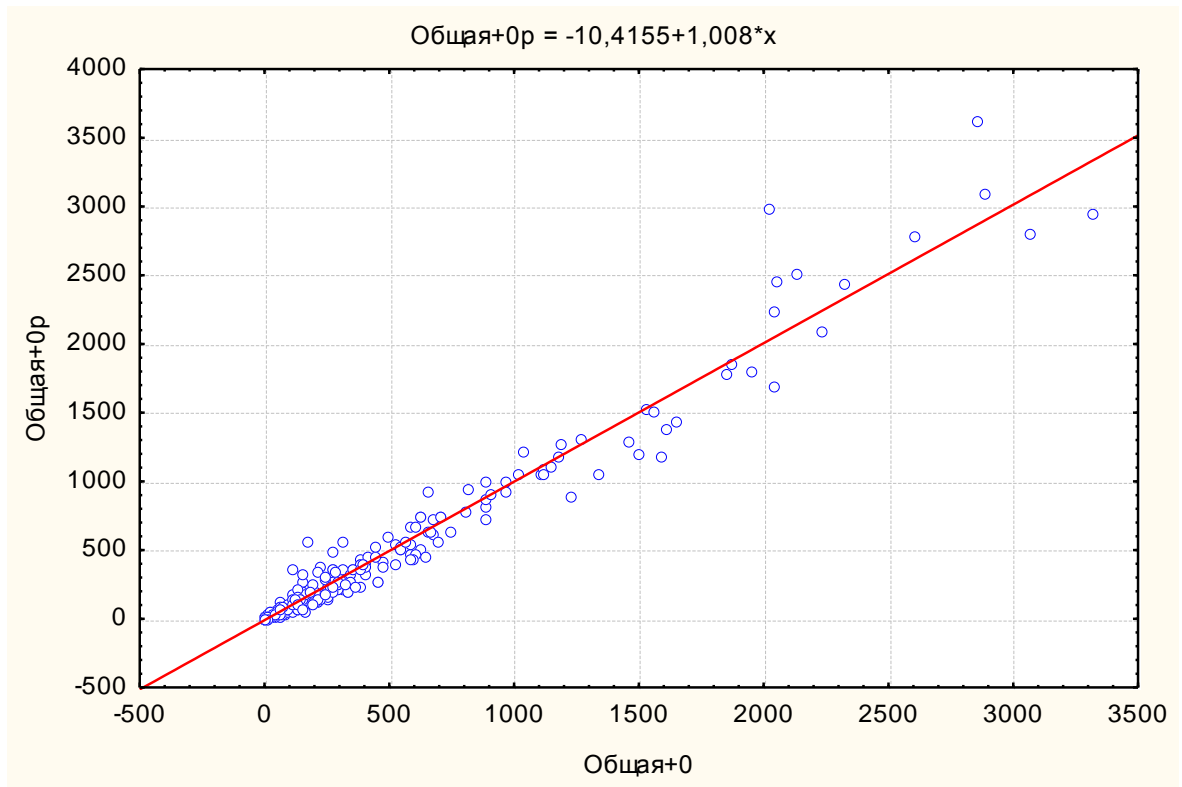


График 1 – Корреляционная зависимость значений кальциевого индекса, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки (ось Y) с учетом нулевых значений ($r=0,985$).

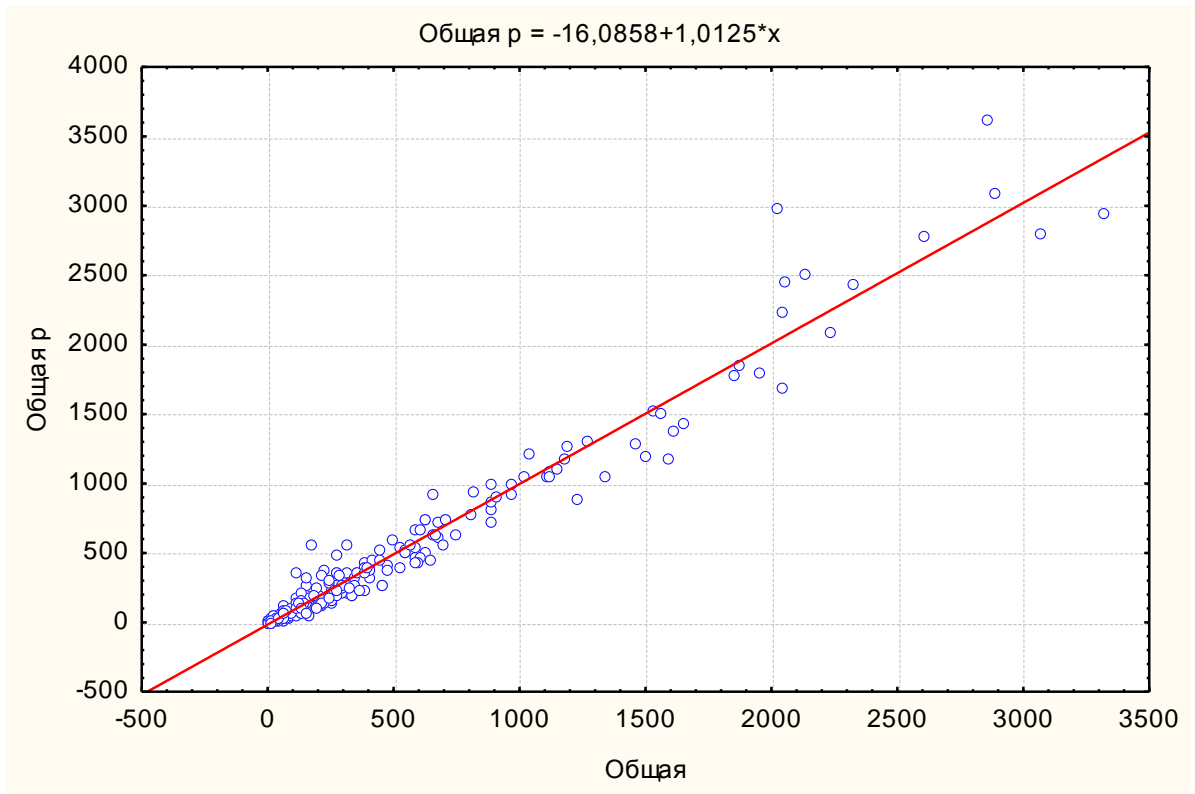


График 2 – Корреляционная зависимость значений кальциевого индекса, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки (ось Y) без учета нулевых значений ($r=0,975$).

Графики 3 и 4 показывают корреляции значений, рассчитанные отдельно для группы стандартной КТ ОГК (График 3) и группы низкодозовой КТ ОГК (График 4) без учета нулевых значений КИ. В группе стандартной КТ ОГК степень корреляции достаточно высокая ($r=0.97$), а занижение расчетного КИ составило около 30 единиц. В группе низкодозовой КТ ОГК степень корреляции также оказалась высокой ($r=0.979$), а занижение расчетного КИ составило около 2 единиц. Если сравнить показатели корреляции для двух разных методов сканирования друг с другом, то статистически они не будут отличаться ($p = 0,065$). Соответственно, как стандартная КТ ОГК, так и НДКТ, могут быть равноценно использованы для расчета КИ без ЭКГ синхронизации.

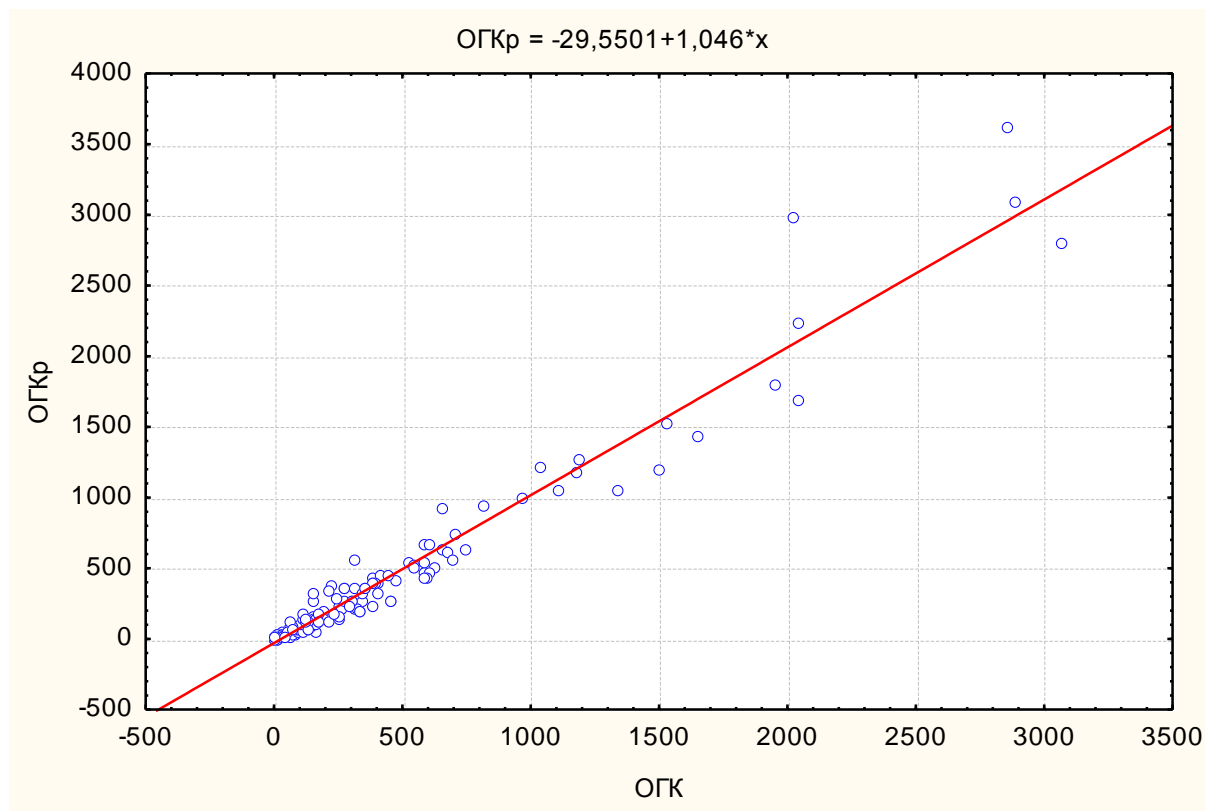


График 3 – Корреляционная зависимость значений кальциевого индекса, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений стандартной КТ органов грудной клетки (ось Y) без учета нулевых значений ($r=0,97$).

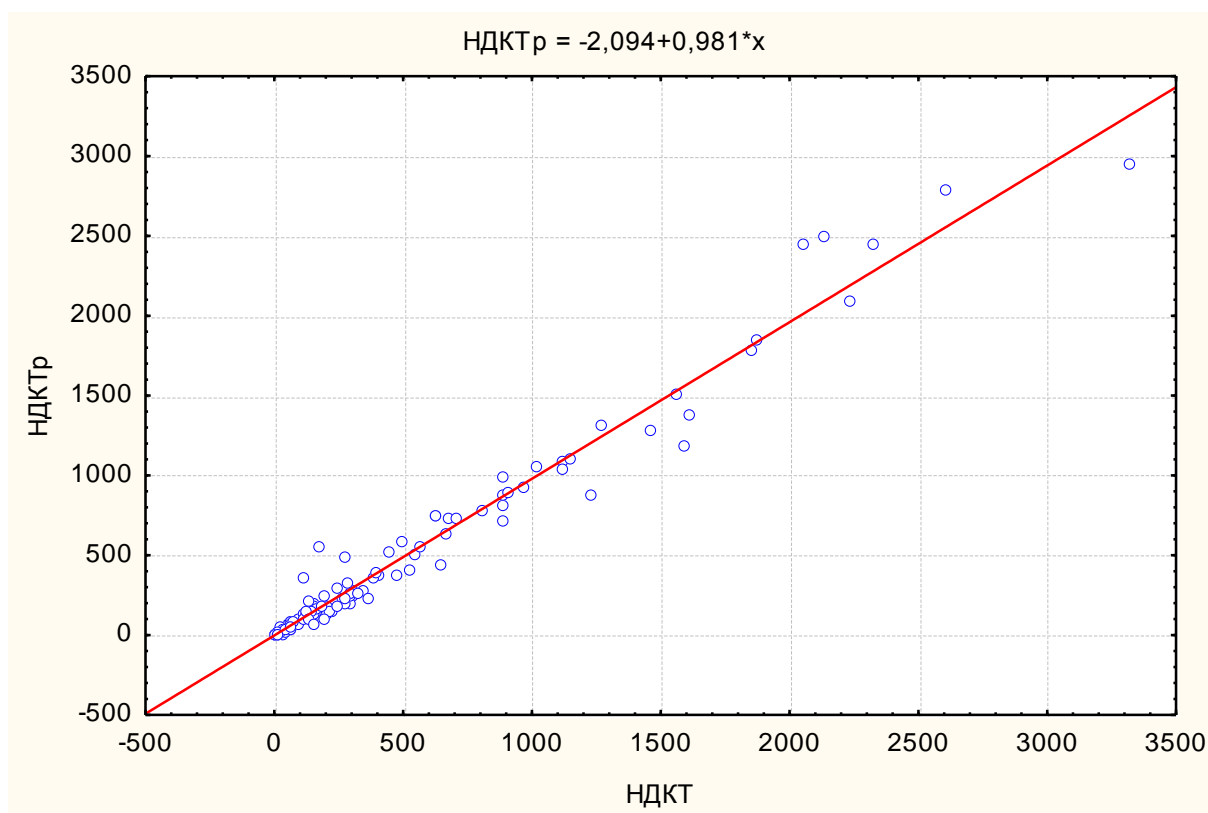


График 4 – Корреляционная зависимость значений кальциевого индекса, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений HDKT органов грудной клетки (ось Y) без учета нулевых значений ($r=0,979$).

Таблица 11 показывает коэффициенты корреляции значений КИ, объема и массы коронарного кальция, рассчитанные как с нулевыми, так и без нулевых значений КИ отдельно для КТ ОГК и для HDKT ОГК. Все значения r оказались достаточно высокими от 0,966 до 0,86.

Таблица 11 – Коэффициенты корреляции значений КИ, рассчитанные разными методами отдельно для КТ ОГК и HDKT ОГК

Коэффициенты корреляции	С «нулевыми» значениями		Без «нулевых» значений	
	КТ ОГК	HDKT	КТ ОГК	HDKT
Кальциевый индекс	0,983	0,984	0,97	0,979
Volume	0,983	0,986	0,97	0,982
Mass	0,982	0,986	0,966	0,983

Коэффициенты корреляции значений КИ, объема и массы коронарного кальция, рассчитанные по отдельным коронарным артериям, показаны в Таблице 12. Значения также показывают достаточно высокую степень корреляции: с наименьшей - у огибающей артерии (ОА) и наибольшей - у передней нисходящей артерии (ПНА).

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции значений КИ, рассчитанные отдельно по коронарным артериям

Коэффициенты корреляции, r	Ствол ЛКА	ПНА	ОА	ПКА
Кальциевый индекс	0,923	0,963	0,903	0,931
Volume	0,932	0,958	0,916	0,931
Mass	0,944	0,955	0,888	0,925

Графики 5-8 показывают степень совпадения значений КИ отдельно по каждой коронарной артерии. В графике 5 (ствол ЛКА) обращает на себя внимание достаточно большой разброс значений относительно средней линии; тем не менее, степень корреляции остается достаточно высокой. С похожим распределением значений КИ представлены и другие коронарные артерии: ПНА (график 6), ОА (график 7), ПКА (график 8)

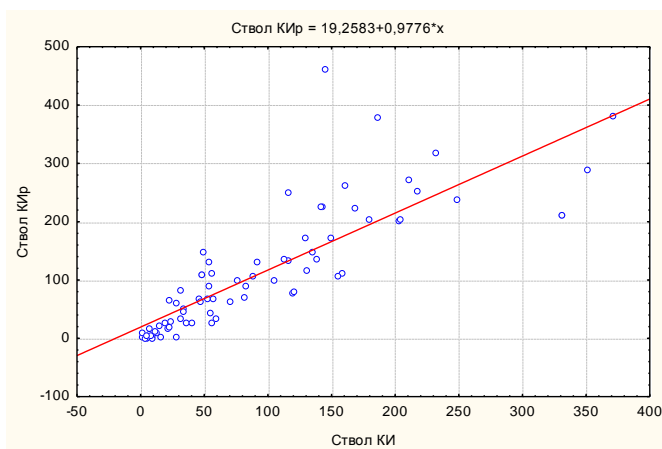


График 5

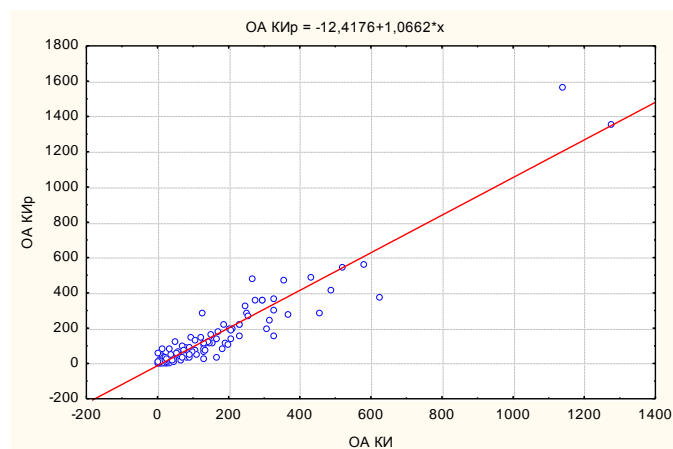


График 7

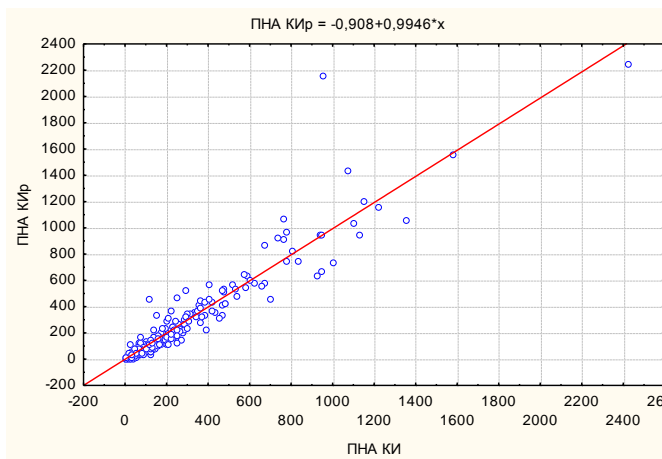


График 6

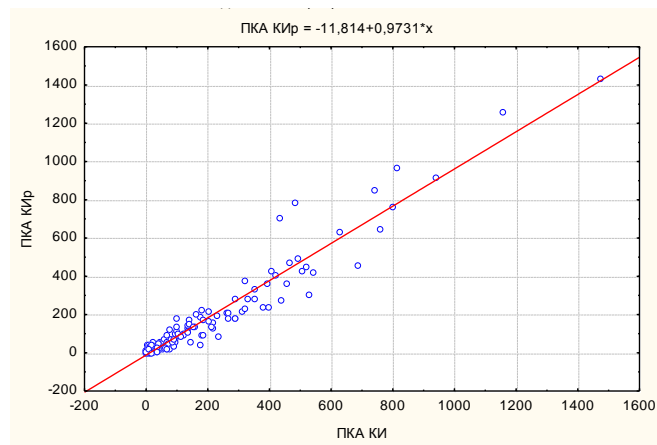


График 8

Графики 5-8 – Корреляционная зависимость значений кальциевого индекса, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки (ось Y) с распределением по коронарным артериям (график 5 – ствол ЛКА (r 0.923), график 6 – ПНА (r 0.963), график 7 – ОА (r 0.903), график 8 – ПКА(r 0.931)).

3.1.2. Степень совпадения по классификации значений кальциевого индекса по группам риска

В общей выборке у 109 (27%) пациентов КИ был равен 0. В 12 случаях значения КИ = 0, полученные расчетным методом, оказались ложноотрицательными и чувствительность методики составила 96% по выявлению кальциноза коронарных артерий по сравнению с классическим КИ с ЭКГ синхронизацией. Все 12 несовпавших значений оказались в группе от 1 до 100 единиц КИ, т.е. в низкой категории риска. Среднее значение ложноотрицательных результатов оказалось 4,75 с абсолютными значениями от 1 до 17. Специфичность составила 99%.

График 9 показывает распределение пациентов по группам риска в зависимости от значений КИ.

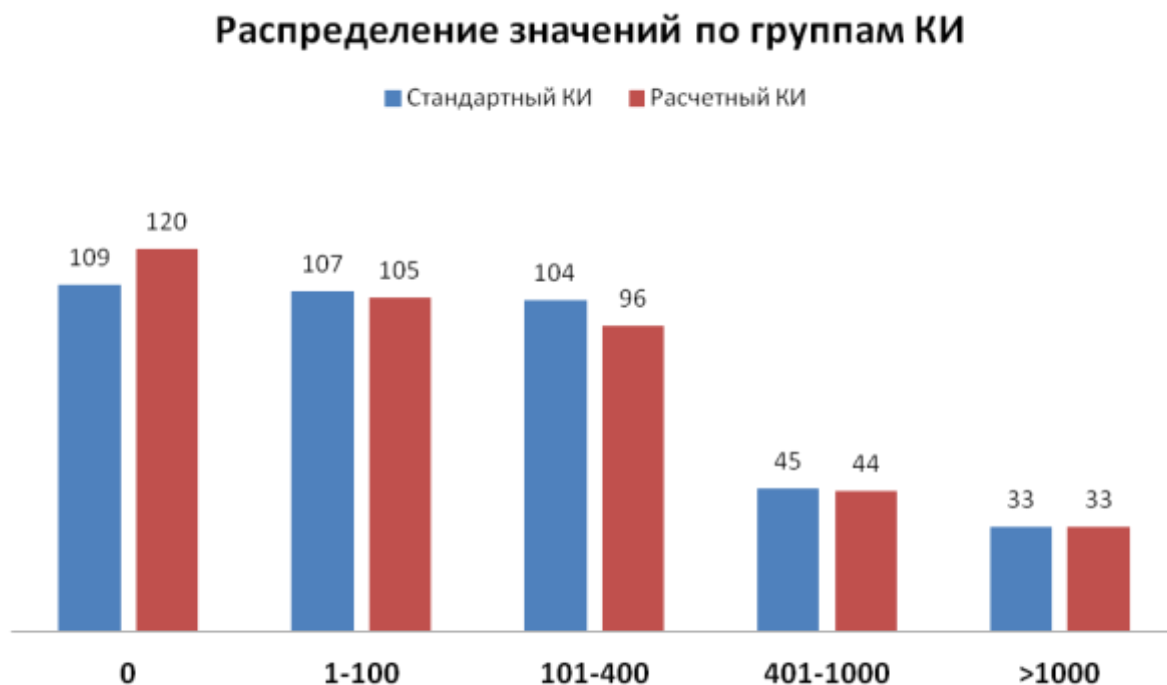


График 9 – Распределение значений кальциевого индекса по основным группам риска

В Таблице 13 представлено распределение полученных значений КИ по группам риска.

Таблица 13 – Распределение значений КИ по группам риска

	0	1-100 (1)	101-400 (2)	401-1000 (3)	> 1000 (4)
Классический КИ	109 (27%)	107 (27%)	104 (26%)	45 (11%)	33 (8%)
Общая выборка по расчетному КИ	120 (30%)	105 (26%)	96 (24%)	44 (11%)	33 (8%)
- КТ ОГК	52	58	53	23	16
- НДКТ ОГК	68	47	43	21	17

Степень совпадения между двумя методами по отнесению пациентов в ту или иную группы риска оказалась достаточно высокой и составила $k = 0,885$. При исключении пациентов с нулевым КИ коэффициент k ожидаемо снизился, однако оставался в пределах диапазона 0,81-1,00, что считается практически идеальным совпадением. При сравнении стандартной и низкодозовой КТ коэффициенты каппа k сопоставимы (Таблица 14).

Таблица 14 – Коэффициенты совпадения значений КИ при распределении по группам риска

Коэффициенты каппа, k	С «нулевыми» значениями	Без «нулевых» значений
Общая выборка	0,885	0,83
- КТ ОГК	0,877	0,824
- НДКТ ОГК	0,892	0,837

По таблицам сопряженности можно посмотреть сколько раз и в какой конкретно группе расчетный кальциевый индекс не совпадает со значением КИ, рассчитанным по стандартной методике с ЭКГ синхронизацией. В Таблице 15 представлена общая таблица сопряженности по отнесению значений КИ в группы риска с учетом нулевых значений, а в Таблице 16 – без учета нулевых значений. Из таблиц видно, что наибольшее количество несовпадений произошло в группах 1-100 и 101-400, причем расчетный КИ чаще всего занижал абсолютные значения, распределяя их в более низкую группу риска.

Таблица 15 – Общая таблица сопряженности по отнесению значений КИ в группы риска (с нулевыми значениями) (k=0,885)

С нулевыми значениями	Расчетный КИ					Итого
	0	1-100	101-400	401-1000	>1000	
0	108	1	0	0	0	109
Стандартный КИ 1-100	12	94	1	0	0	107
101-400	0	10	90	4	0	104
401-1000	0	0	5	39	1	45
>1000	0	0	0	1	32	33
Итого	120	105	96	44	33	398

Таблица 16 – Общая таблица сопряженности по отнесению значений КИ в группы риска (без нулевых значений) (k=0,83)

Без нулевых значений	Расчетный КИ					Итого
	0	1-100	101-400	401-1000	>1000	
0	0	1	0	0	0	1
Стандартный КИ 1-100	12	94	1	0	0	107
101-400	0	10	90	4	0	104
401-1000	0	0	5	39	1	45
>1000	0	0	0	1	32	33
Итого	12	105	96	44	33	290

В целом 35 (8,8%) пациентов было реклассифицировано в отличную от классической методики группу риска. Все несовпадения ограничивались соседней выше- или нижележащей группой сердечно-сосудистого риска : 28 случаев в нижележащую категорию и 7 случаев в вышележащую категорию. Количество несовпадений в группе стандартной КТ составило 19 случаев, а в группе НДКТ – 16 случаев. Средняя разница между всеми несовпавшими значениями составила 72,57 с диапазоном 1-385. Если распределить разницу несовпавших значений по группам риска, то окажется, что наименьшая разница будет в группах 0 и 1-100 (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение разниц не совпавших абсолютных значений кальциевого индекса при отнесении к группе риска

	0 ↔ 1-100	1-100 ↔ 100-400	100-400↔ 400-1000	400-1000↔ >1000
Количество несовпавших значений	13	11	9	2
Средняя Δ	4,62	64,9	154,33	188,5
Диапазон Δ	1-17	41-119	8-385	3-344
P, по сравнению с соседней группой	<0,001	<0,001	<0,001	0,217

3.1.3. Сопоставление расчетных значений кальциевого индекса с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии

80 пациентам из общей выборки в дальнейшем была выполнена КТ коронарография (58) или селективная коронарография (22). По результатам пациенты были поделены на 2 группы – со стенотическими изменениями менее 50% просвета коронарной артерии и стенотическими изменениями более 50% просвета артерии. В нижеприведенной Таблице 18 видно, что в группе КИ 1-100 пациентов со стенотическими изменениями артерий менее 50% оказалось больше, чем пациентов со степенью стенозирования более 50% - 26 и 4, соответственно ($p < 0,01$). А в группе КИ >400 оказался только 1 пациент со стенозами менее 50% и 17 пациентов со степенью стенозирования более 50%.

Таблица 18 – Сопоставление значений КИ с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии

	Степень стенозирования <50%		Степень стенозирования $\geq 50\%$	
	КАГ (КТ + селективных)	Из них селективных КАГ	КАГ (КТ + селективных)	Из них селективных КАГ
0	3		0	
1-100	26	3	4	
101-400	11	5	18	5+2окклюзии
>400	1		17	5+2окклюзии

График 10 более наглядно показывает распределение пациентов с разными значениями КИ и соответствующими результатами коронарографий.

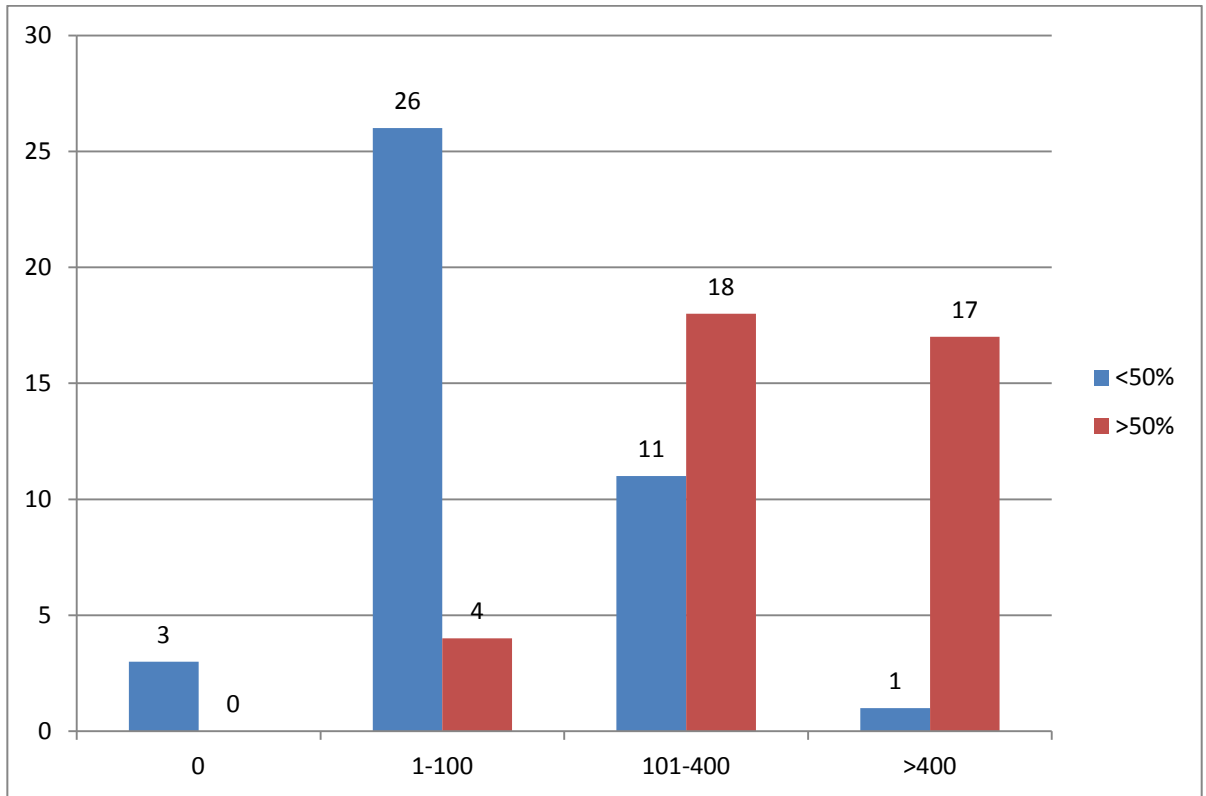


График 10 – Распределение результатов КТ коронарографии и селективной коронарографии по группам значений кальциевого индекса

3.1.4. Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациент 55 лет поступил в плановом порядке в терапевтическое отделение с целью коррекции антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия в течение 5 лет с максимальными цифрами 190/110 мм рт.ст. Семейный анамнез отягощен гипертонической болезнью по линии матери. Из вредных привычек – курение 0,5 пачка-лет. Сахарного диабета нет. Показатели холестерина крови, ЛНП в норме – постоянно принимает аторвастатин 10 мг/сут.

В приемном отделении выполнена НДКТ ОГК с последующей реконструкцией изображения для расчета кальциевого индекса. ЧСС пациента 55 уд.мин. Кальциевый индекс 65, с кальцинозом в проекции ПНА. (Рисунок 5А). Во время нахождения в стационаре у пациента возникли давящие ощущения за грудиной, провоцируемые изменениями положения тела, без четкой связи с физической нагрузкой, но проходящие в покое. Прием нитроглицерина эффекта не оказывал. Изменений на ЭКГ отмечено не было. Уровень тропонина не повышался. Учитывая сомнительный характер ангинозных болей у пациента, ему была выполнена КТ коронарография с кальциевым индексом. Кальциевый индекс по стандартной методике с ЭКГ синхронизацией оказался равен 75 с кальцинозом в ПНА (Рисунок 5Б).

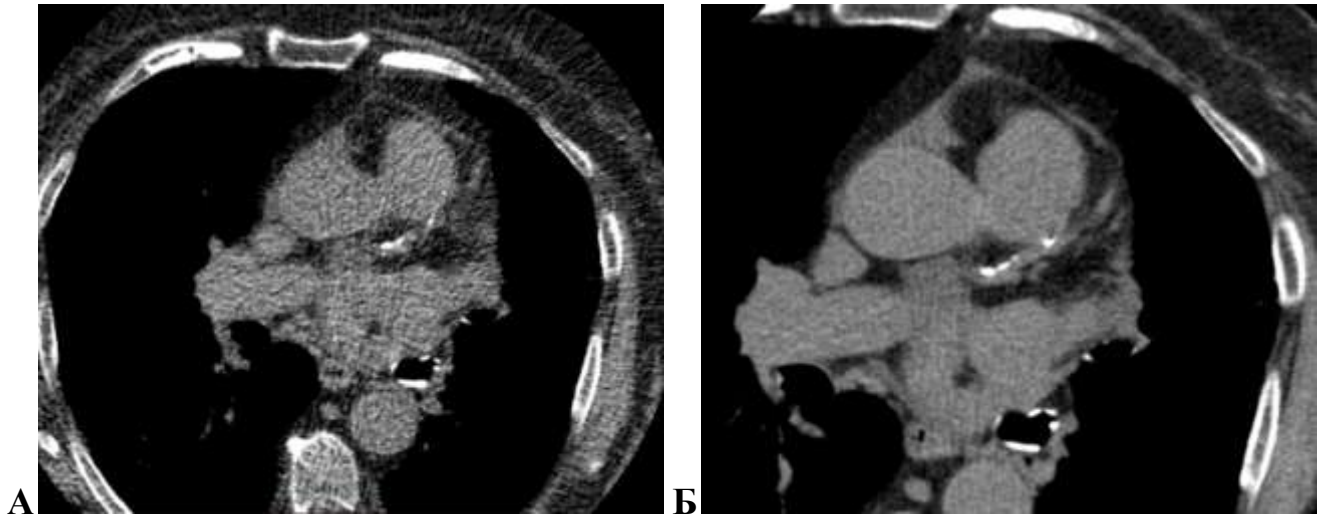


Рисунок 5 – Аксиальные КТ изображения органов грудной клетки для расчета КИ. А – Реконструкция изображений НДКТ ОГК по 3мм для расчета КИ. Определяется кальциевая бляшка в ПНА. Б – Аксиальное изображение, полученное по стандартной методике КИ с ЭКГ синхронизацией. Определяется кальциевая бляшка в ПНА

При КТ коронарографии значимых стенотических изменений коронарных артерий выявлено не было (Рисунок 6).

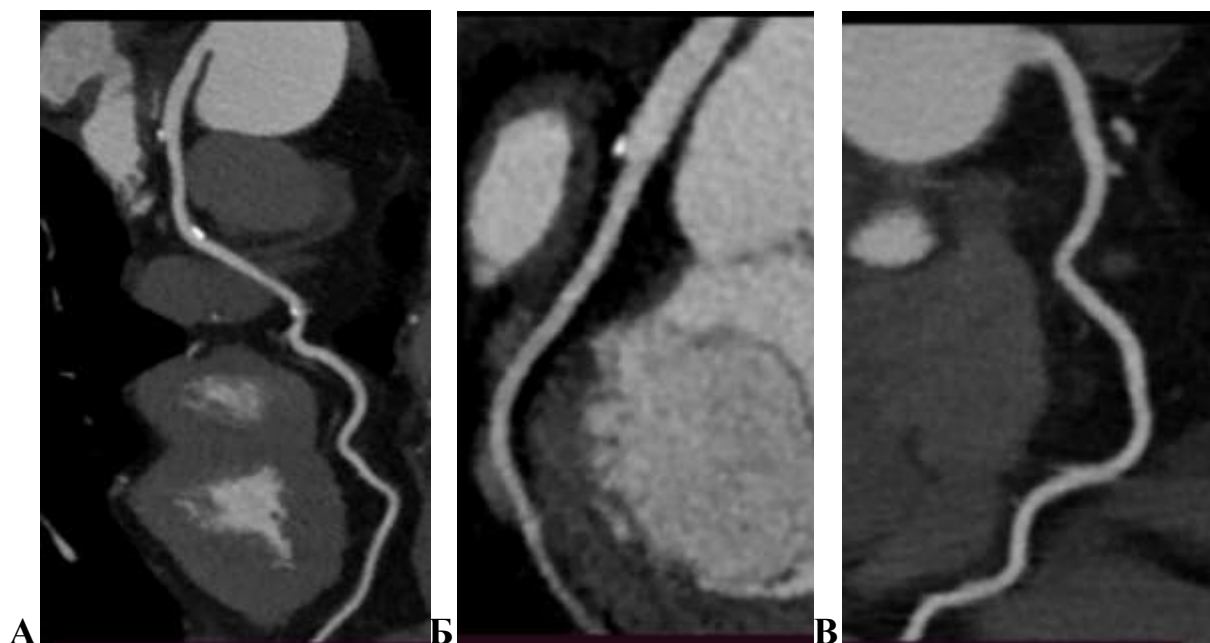


Рисунок 6.А - Мультипланарная криволинейная реконструкция при КТ коронарографии по оси передней нисходящей артерии. По ходу артерии определяются кальциевые атеросклеротические бляшки без значимого стенозирования просвета артерии. Б – Огибающая артерия без стенотических изменений. В – Правая коронарная артерия без стенотических изменений

Клинический пример 2

Пациент 72 лет в амбулаторном порядке обратился по направлению из КДЦ в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ органов грудной клетки. На исследование пациент направлен терапевтом КДЦ по причине длительного (более 3 месяцев) кашля. Из вредных привычек – курение 2 пачка-лет. Пациенту выполнена КТ органов грудной клетки с последующей реконструкцией изображения для расчета кальциевого индекса. Помимо патологии легких в виде центрилобулярной эмфиземы и признаков хронического бронхита был выявлен выраженный кальциноз коронарных артерий с расчетным КИ 685 (кальциноз в проекции ПНА 425, ОА 151, ПКА 109) (Рисунок 7А). В протоколе исследования была дана рекомендация консультации кардиолога.

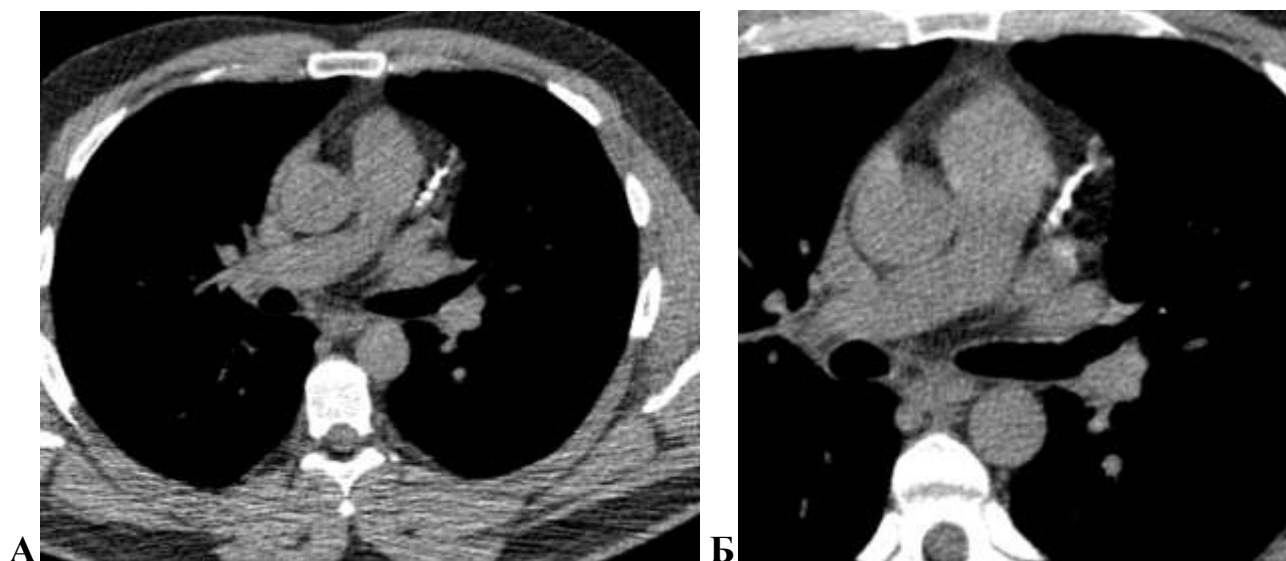


Рисунок 7 – Аксиальные изображения КТ органов грудной клетки для расчета КИ. А – Реконструкция изображений КТ ОГК по 3мм для расчета КИ. Определяется кальциевая бляшка в ПНА. Б – Аксиальное изображение, полученное по стандартной методике КИ с ЭКГ синхронизацией. Определяется массивная кальциевая бляшка в ПНА

Через две недели пациент поступает в плановом порядке в кардиологическое отделение для проведения селективной коронарографии, поскольку кардиологом

были выявлены жалобы на загрудинные боли, провоцируемые нагрузкой и проходящие в покое. При дальнейшем обследовании у пациента выявлена артериальная гипертензия 2 ст., гиперхолестеринемия и повышение уровня ЛОНП. Сахарного диабета нет. На ЭхоКГ выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, зон нарушения сократимости миокарда нет. Уровень тропонина не повышен. Предварительно пациенту назначено проведение стандартного КИ с ЭКГ синхронизацией для более точного подсчета значения КИ. Значение классического КИ составило 723 (кальциноз в проекции ПНА 456, ОА 173, ПКА 94) (Рисунок 7Б).

При селективной коронарографии выявлен значимый стеноз в ПНА и успешно проведена баллонная ангиопластика места стеноза коронарной артерии (Рисунок 8).

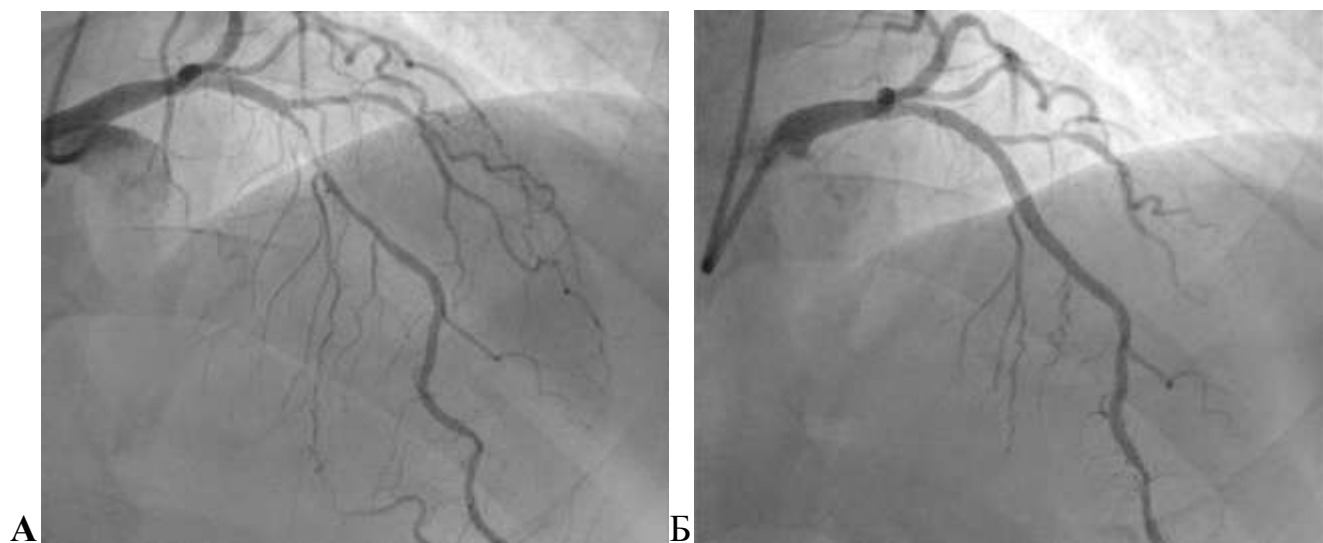


Рисунок 8 - Кадр селективной коронарографии с канюляцией устья ствола ЛКА. А – Картина значимого стеноза в среднем сегменте ПНА. Б – Состояние после баллонной дилатации места стеноза ПНА.

3.2. Дозовая нагрузка

Средняя дозовая нагрузка при выполнении КИ составила $1,424 \pm 0,148$ мЗв, при выполнении КТ ОГК - $3,087 \pm 0,926$ мЗв, при выполнении НДКТ ОГК - $0,933 \pm 0,258$ мЗв. При выполнении КТ органов грудной клетки в сочетании с КИ средние дозовые показатели для стандартной и низкодозовой КТ составили $4,511 \pm 0,973$ мЗв и $2,386 \pm 0,329$ мЗв, соответственно, что значительно выше, чем без добавления КИ (Таблица 19 и График 11). Статистически значимыми ($p < 0.01$) оказались различия в дозовых нагрузках не только между КТ ОГК с КИ и без КИ, но также между дозовой нагрузкой при КИ с ЭКГ синхронизацией и НДКТ ОГК (Таблица 20).

Таблица 19 – Средние значения эффективной дозовой нагрузки при различных методах исследований

	КИ	КТ ОГК	НДКТ ОГК	КТ ОГК + КИ	НДКТ ОГК + КИ
Среднее значение, мЗв	1,42 $\pm 0,15$	3,09 $\pm 0,93$	0,93 $\pm 0,26$	4,51 $\pm 0,97$	2,39 $\pm 0,33$
Диапазон, мЗв	1,1-2,0	0,76-5,83	0,43-2,0	2,1-7,5	1,69-3,42

Таблица 20 – Значения p при сравнении дозовых нагрузок при разных типах исследований

	КИ	КТ ОГК	НДКТ ОГК	КТ ОГК + КИ	НДКТ ОГК + КИ
КИ	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КТ ОГК	<0,001	-	<0,001	0,47	<0,001
НДКТ ОГК	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
КТ ОГК + КИ	<0,001	0,47	<0,001	-	<0,001
НДКТ ОГК + КИ	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

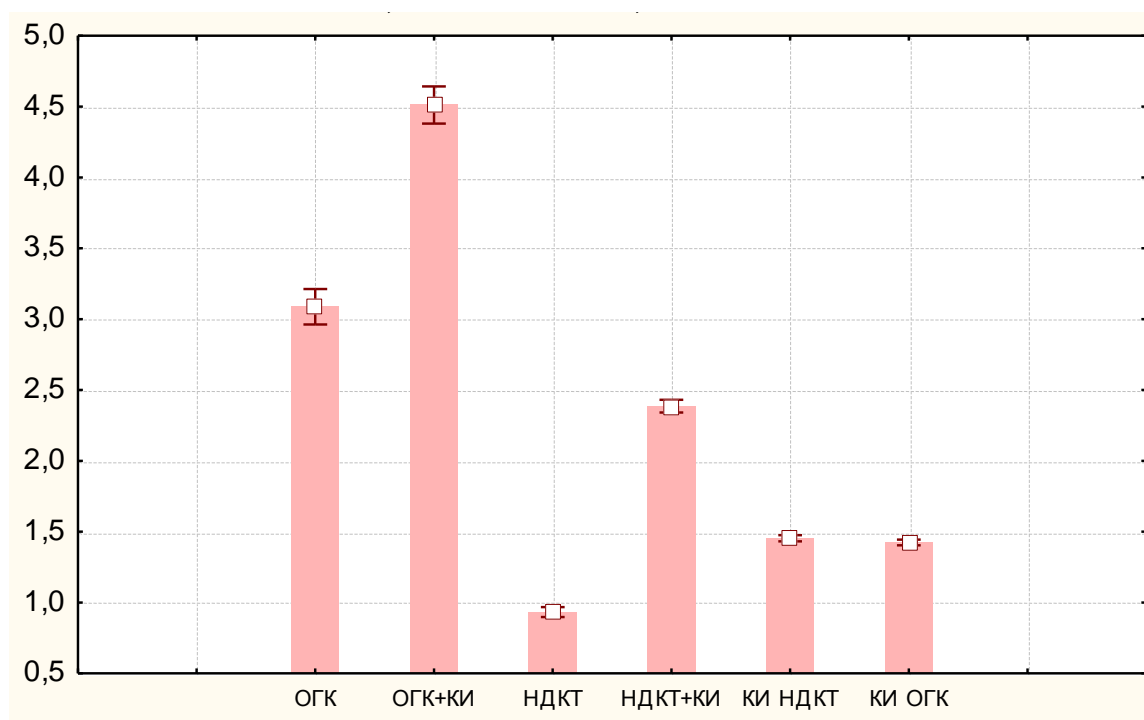


График 11 – Значения эффективных доз при выполнении различных типов исследования

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество выполненных КТ органов грудной клетки растет из года в год по всему миру, в т.ч. за счет признания эффективности низкодозной КТ в скрининге рака легкого (19). Однако сердечно-сосудистые заболевания до сих пор занимают первое место среди причин смерти и инвалидизации населения. В связи с этим выявление субклинического атеросклероза и таргетная превентивная терапия становятся новыми и актуальными задачами у пациентов, проходящих КТ скрининг рака легких (15).

Фремингеймская шкала риска остается стандартным инструментом в прогнозе риска сердечно-сосудистых событий у асимптомных пациентов. Она позволяет врачам принимать решение о необходимости назначения превентивной медикаментозной терапии (аспирин, статины) и назначать дополнительные методы обследования (стресс-тест). Однако данная шкала и других методы прогнозирования рисков часто оказываются не точными, что ведет к поиску новых методов диагностики. КИ является признанным дополнительным прогностическим индикатором риска инфаркта миокарда и сердечной смерти у пациентов промежуточного риска. Однако его широкое распространение сдерживается вопросами дополнительной лучевой нагрузки на пациента, экономическими затратами и рисками нерационального использования метода. В последнее время большой интерес вызывает возможность подсчета КИ по обычным КТ органов грудной клетки без ЭКГ синхронизации.

4.1. Значения кальциевого индекса

Соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании составило 48% и 52%, соответственно, с общим средним возрастом $65,61 \pm 13,13$ лет. В целом среднее значение кальциевого индекса у мужчин оказалось выше, чем у женщин ($p=0,00055$), а "нулевой" КИ встречался чаще у женщин, чем у мужчин ($p=0,0065$).

Это подтверждается большим популяционным исследованием MESA (111), в котором кальциноз коронарных артерий был выявлен у 70.4% мужчин и только у 44.7% женщин ($P < 0.001$). В исследовании Rotterdam (122) соотношение случаев нулевого кальциевого индекса между мужчинами и женщинами оказалось 3,8% vs 15,5%, соответственно. А среднее значение КИ у мужчин (191 (35–623)) оказалось выше, чем у женщин (37 (3–210)) ($P < 0.05$).

При сопоставлении значений кальциевого индекса, полученных двумя методами, была показана достаточно высокая корреляция между значениями кальциевого индекса при стандартном подсчете с ЭКГ-синхронизацией и после реконструкций изображений КТ ОГК. Это согласуется с данными литературы, где также была показана высокая корреляция (19). Степень корреляции по данным литературы составляла у разных авторов от 0,83 до 0,98 (15). Наиболее высокая степень совпадения с $r = 0,96-0,98$ была описана в работах Budoff et al. (171) и Arcadi et al. (189) Однако в обоих работах количество пациентов было относительно небольшим, 50 и 60 пациентов соответственно (19). В данных исследованиях также учитывались и пациенты с КИ=0, что могло повлиять на окончательный результат коэффициента корреляции (19). Так в исследовании Wu et al. (172) частота нулевого КИ составила 54%, а в исследовании Budoff et al. (171) - 34% при относительно небольшой выборке пациентов ($n=50$). В нашем случае при исключении из анализа пациентов с нулевым КИ степень корреляции осталась достаточно высокой.

Чувствительность метода расчета КИ по реконструкциям изображений составила 96%, что находится в диапазоне значений по данным литературе. Следует отметить, что наиболее высокая чувствительность метода (97%, $r = 0,99$) была достигнута в исследовании Nutt et al. (176) при использовании двухэнергетического компьютерного томографа с высоким питчем (3,0) и высокой скоростью вращения трубки (0,28с). При наличии аритмии у пациента или высокой частоты ЧСС высокое временное разрешение позволяет снизить влияние двигательных артефактов (особенно от ПКА) на точность подсчета КИ. Соответственно, абсолютные значения кальциевого индекса, полученные в

результате подсчета по двум методикам, в большей степени будут совпадать друг с другом при увеличении скорости вращения рентгеновской трубки высоком питче (1,5). В вышеуказанном исследовании достигнута практически идеальная корреляция между значениями кальциевого индекса. Однако предложенные параметры сканирования достижимы только при наличии современного двухэнергетического КТ, что ограничивает их применение.

Количество ложно-отрицательных значений в нашем исследовании составило 12 случаев и все они оказались в группе от 1 до 17 со средним значением 4,5. Это указывает на то, что даже при ошибочном указании на отсутствие кальциноза коронарных артерий пациент будет находиться в группе низкого риска, а не очень низкого риска развития ССС. В исследовании Wu et al. (172) среднее значение истинного кальциевого индекса, которое оказалось нулевым по расчетной методике, оказалось 6,2, с диапазоном 1-12. Большинство ошибок было допущено в группе НДКТ, что, вероятно, было вызвано артефактами "сигнал - шум" на изображениях, которые сливались с реальным, хотя и минимальным кальцинозом коронарных артерий. Нулевое значение КИ ассоциируется с очень низким риском ССС и может быть использован для исключения ИБС.

Наибольший разброс значений наблюдался в группе более 1000, что, вероятно, связано как с выраженным кальцинозом стенок в переходных зонах ствол ЛКА - ПНА - ОА и разной демаркацией кальция при подсчете, так и разными уровнями срезов сканирования и реконструкции изображений. Тем не менее различия в цифрах КИ более 1000 не имеют особого значения, поскольку свидетельствуют о выраженном кальцинозе стенок, относят пациента в высокую группу риска и являются "неофициальным" показанием к выполнению селективной коронарографии.

4.2. Занижение показателей кальциевого индекса

В целом расчетный КИ занижает значения по сравнению с классической методикой, - в нашем случае в среднем на 10 единиц. Результаты согласуются с данными литературы. Так Arcadi et al (189) указывает на занижение значений расчетного КИ в среднем на 20 единиц, а Nutt et al. (179) - в среднем на 17 единиц. По данным более ранней литературы также отмечается, что расчетный КИ чаще занижает значения, чем завышает (Einstein et al. (175) 23% vs 5%, Wu et al. (172) 15% vs 1%). В некоторых случаях это является причиной несовпадения значений при отнесении их в ту или иную группу риска, о чем будет сказано ниже.

При сравнении двух групп со стандартной и низкодозовой КТ ОГК значимых различий между коэффициентами корреляции нет. В литературе нет данных об исследованиях, которые проводили сравнение полученных значений КИ отдельно у стандартных и низкодозных КТ ОГК (19). С одной стороны, ожидалось, что степень совпадения значений КИ, полученных по изображениям НДКТ, будет хуже из-за артефактов вследствие высоких значений "сигнал-шум". С другой стороны, скорость вращения рентгеновской трубки при НДКТ была выше, чем при стандартной КТ ОГК, что способствовало более быстрому получению изображений и снижало риск получения артефактов при нерегулярной ЧСС или экстрасистолии. В нашем исследовании различия в коэффициентах корреляции были минимальными. Соответственно, возможен подсчет КИ, как по стандартным, так и по низкодозовым КТ ОГК без ощутимых различий между группами.

Следует отметить высокую степень совпадений не только в суммарных значениях кальциевого индекса, но также и по отдельным коронарным артериям. По данным литературы наихудшая степень корреляции была описана у значений КИ правой коронарной артерии (ПКА) (ICCS 0,885) (176). Авторы впервые описывают данную особенность и связывают ее с высокой систоло-

диастолической подвижностью ПКА во время сердечного цикла по сравнению с ПНА и ОА (190). В нашем случае коэффициенты корреляции по 4-м основным коронарным артериям в целом совпадали друг с другом без значимых различий со стороны правой коронарной артерии.

4.3. Распределение значений кальциевого индекса по группам риска

В настоящей работе распределение значений КИ по группам выглядело следующим образом: группа 1-100 - 27%, 101-400 - 26%, >400 - 19%. Примерно в таком же соотношении оказались и расчетные значения КИ. Доля нулевого КИ составила около 30%. Это означает, что примерно в 30% случаев значения расчетного КИ будут совпадать со значениями КИ с ЭКГ синхронизацией. Поэтому в дальнейших расчетах проводился анализ результатов как с учетом, так и без учета нулевых значений для исключения заведомо достоверных совпадений. В литературе только в одной из работ было указано, что при анализе результатов были исключены значения КИ=0 (19). Однако Kim et al. (191) использовали визуальную оценку степени кальциноза на относительно небольшой выборке пациентов (n=117).

Для оценки стратификации значения КИ по группам риска использовались таблицы сопряженности с расчетом коэффициента Коэна каппа k с уровнем значимости $p < 0,05$. Общее число несовпадений составило 35 (8,8%), при этом разница между значениями составила в среднем 72,57 (1-385). Однако, поскольку значения были в пограничных зонах групп, то этого оказалось достаточным для их распределения значений КИ в соседнюю группу. Все случаи групповых несовпадений ограничивались не более чем 1 группой и реклассифицировались в соседнюю ниже- или вышележащую группы: в 7 случаях в вышележащую группу и в 28 случаях в нижележащую. Совпадение по группам КИ оказалось достаточно высоким и совпадает с данными других исследователей (171,172) и гораздо выше, чем у Arcadi et al. (189), у которого процент несовпадения достигал 38%. Стоит отметить, что высокий коэффициент k у вышеуказанных авторов, может быть

также связан с высокой долей нулевых значений КИ, о чем было сказано выше. При исключении нулевых значений наш коэффициент k снизился до 0,83.

При сравнении отдельно групп стандартной и низкодовой КТ коэффициенты k оказались следующими - 0,877 и 0,892, соответственно, а частота несовпадения оказалась 19 в группе КТ ОГК и 16 в группе НДКТ ОГК.

В метаанализе Xie et al. (170) указал, что КТ ОГК недооценивает высокие значения КИ в 19,1% (31/162). В нашем исследовании также подтверждается, что расчетный КИ занижает значения, по сравнению со стандартной методикой КИ.

Наибольшее число несовпадений оказалось в группах 1-100 и 101-400. Средняя разница абсолютных значений составила 72,57 с диапазоном 1-385, однако этого оказалось достаточно, чтобы реклассифицировать расчетный КИ в соседнюю группу. Наименьшая разница в значениях оказалась в диапазоне групп 0-1-100-400. Вероятно, это связано с более узкими числовыми рамками, чем например, в группах от 401 - 1000 и более 1000. Данная особенность также была отмечена в исследовании в исследовании Wu et al. (172) и в исследовании Chandra et al. (192), где наибольшая частота несовпадений оказывалась также в группах кальциевого индекса от 1 до 100 и от 101 до 400.

Несовпадение по группам имеет важное значение в случае высокого кальциевого индекса более 400, поскольку пациенты из данной группы считаются потенциальными кандидатами на назначение превентивной липидоснижающей терапии или назначение дополнительных методов исследования. Поскольку исследование показало тенденцию к недооценке абсолютных значения КИ и, соответственно, к групповому распределению, то существует вероятность, что пациенты с расчетным КИ 100-400, могут на самом деле относиться к группе с КИ более 401. В нашей работе таких пациентов оказалось 5. Возможно, имеет смысл таким пациентам проводить КИ по стандартной методике с ЭКГ синхронизацией, так как это может повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента (15).

Другим важным несовпадением является указание на нулевой КИ при фактическом присутствии кальциноза коронарных артерий, который выявляется при КТ органов грудной клетки или при классической методике КИ. Однако как

было уже отмечено ранее даже при ошибочном указании на отсутствие кальциноза коронарных артерий пациент будет находиться в группе низкого риска, - примерно в диапазоне значений КИ 1-10. Подобные низкие значения КИ также указывают на низкий риск развития сердечно-сосудистых событий (17). Среднее ложноотрицательное значение КИ 4,5 подтверждает это.

4.4. Сопоставление с данными КТ коронарографии и селективной коронарографии

Поскольку части пациентов в исследовании проводилась КТ коронарография или селективная коронарография, то существовала возможность сопоставить данные расчетного кальциевого индекса с данными коронарографии. Всего из выборки 398 пациентов было проведено 79 коронарографий, из них 22 селективные коронарографии. Распределение пациентов со степенью стенозирования коронарных артерий менее и более 50% оказалось примерно поровну, - 41 и 38 пациентов, соответственно. Следует отметить, что наибольшее число пациентов с "чистыми" коронарными артериями или незначительными стенотическими изменениями оказалось в группе КИ 1-100 - 27 пациентов (34%). Можно предположить, что максимальное количество пациентов с незначительным стенотическим поражением коронарных артерий должно быть в группе с "нулевым" кальциевым индексом. Однако именно из-за КИ=0 таким пациентам не проводилась полноценная коронарография из-за очень низкого риска наличия ИБС. Стенотическое поражение коронарных артерий более 50% из группы КИ 1-100 было выявлено только у 3 пациентов (4%).

Остальные пациенты со стенотическим поражением коронарных артерий более 50% оказались в группах КИ 100-400 (19 пациентов, 24%) и КИ более 400 (16 пациентов, 20%). Стоит отметить, что по данным селективной коронарографии у 4 пациентов была выявлена окклюзия коронарной артерии и у 8 пациентов стеноз 90% и более. Окклюзия одной из коронарных артерий выявлена у 2 пациентов со значениями КИ в диапазоне 100-400 (222 и 334) и у 2 пациентов

со значением более 400 (453 и 2102). Стенотические изменения 90% и более были выявлены у 5 пациентов с КИ 101-400 (162, 227, 150, 179, 400) и у 3 пациентов с КИ более 400 (1895, 919, 696).

В группе со стенозом коронарных артерий менее 50% по данным коронарографий оказался только один пациент с КИ более 400 (660). В группе КИ 100-400 оказалось 12 пациентов, из которых у 6 (со значениями КИ 150, 233, 259, 145, 359, 159, 244, 304) по данным селективной коронарографии оказались "чистые" коронарные артерии.

Соответственно, несмотря на признанный умеренный риск наличия ИБС значение КИ 100-400 требует особого внимания со стороны врачей клиницистов с применением комплекса дополнительных методов обследования. В нашем исследовании в группе с КИ 100-400 у 12 пациентов стенотические изменения коронарных артерий оказались менее 50% и у 19 пациентов - более 50%, в т.ч. с двумя окклюзиями по данным селективной коронарографии. Если в группах КИ 1-100 и более 400 количество пациентов значительно различаются по наличию стенотических изменений коронарных артерий (27 vs 3 ; 1 vs 16 ; $p < 0,05$), то в группе со значениями КИ 100-400 в равной степени вероятности могут быть как пациенты со значимыми стенозами коронарных артерий, так и без стенотических изменений (12 vs 19; $p = 0,55$). В литературе нет исследований по сопоставлению данных расчетного кальциевого индекса с данными коронарографий, однако существуют исследования, посвященные сравнению классической методики кальциевого индекса с данными селективной коронарографии. В одном из крупных исследований CONFIRM (197) на выборке 10037 пациентов было показано, что стенозирование коронарных артерий более 50% по данным КТ коронарографии встречается чаще при увеличении значений кальциевого индекса. Только у 15% пациентов с КИ 1-100 стеноз коронарных артерий превышал 50%, в отличие от пациентов с КИ >400 , у которых стенозирование артерий более 50% встречалось в 60% случаев. Несмотря на относительно небольшую выборку в нашем исследовании также показано, что у пациентов с КИ >400 примерно в 4

раза чаще выявляется стенотическое поражение коронарных артерий (>50%), чем у пациентов с КИ 1-100.

4.5. Дозовая нагрузка

Стандартизованным методом оценки кальциноза коронарных артерий является кальциевый индекс. Средняя дозовая нагрузка при исследовании КИ по рекомендациям Society of Cardiac Computed Tomography должна находиться в диапазоне 1,0-1,5 мЗв (93), однако она может варьировать в более широких пределах, достигая 5 мЗв (193). С учетом скринингового потенциала кальциевого индекса дозовая нагрузка при оценке кальциноза должна быть оптимально низкой. В нашем исследовании средний показатель дозовой нагрузки КИ составил 1,44 мЗв (1,1 – 2,0). При НДКТ ОГК средняя дозовая нагрузка составила 0,93 мЗв, что значительно ниже, чем при стандартной КТ ОГК – 4,51 vs 0,93 мЗв ($p < 0,05$). Одним из преимуществ методики является снижение дозовой нагрузки пациента при отсутствии необходимости выполнять дополнительное сканирование с ЭКГ синхронизацией (19). Как показали расчеты, средняя дозовая нагрузка при выполнении НДКТ ОГК оказалась значительно ниже не только стандартной КТ ОГК, но и дозовой нагрузки КИ с ЭКГ синхронизацией - 0,93 vs 1,44 ($p < 0,05$). Это также подтверждается данными литературы (194-198). Соответственно, можно предполагать, что выполнение низкодозовой КТ ОГК с последующим расчетом кальциевого индекса эффективно как с точки зрения снижения дозовой нагрузки на пациента, так и получения диагностической информации. При методике кальциевого индекса поле обзора ограничено областью сердца и не позволяет оценить состояние легочной ткани и грудной клетки в полном объеме. КТ органов грудной клетки с этой точки зрения обладает очевидным преимуществом (19).

ВЫВОДЫ

1. Значения кальциевого индекса, рассчитанные по стандартной методике с ЭКГ синхронизацией и по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки (стандартный и низкодозовый протоколы), сопоставимы друг с другом как по абсолютным значениям, так и по отнесению в группы риска. Это доказывает возможность подсчета кальциевого индекса у всех пациентов, проходящих обследование органов грудной клетки на КТ, и давать прогностическую оценку.

2. Значения КИ, рассчитанные по стандартной методике с ЭКГ синхронизацией и по реконструкциям изображений КТ органов грудной клетки (стандартный и низкодозовый протоколы), имеют высокую степень корреляции и сопоставимы друг с другом даже при исключении из анализа «нулевых» значений КИ

3. Эффективная дозовая нагрузка на пациента при низкодозной КТ органов грудной клетки значительно ниже не только нагрузки при стандартных и низкодозных КТ органов грудной клетки в сочетании с кальциевым индексом (примерно в 3-4 раза ниже), но также значительно ниже самого исследования кальциевого индекса, проведенного по классической методике с ЭКГ синхронизацией (примерно в 1,5 раза ниже).

4. С ростом значений расчетного кальциевого индекса увеличивается частота значимого стенотического поражения коронарных артерий по данным КТ коронарографии или селективной коронарографии.

5. Расчетный кальциевый индекс на основе изображений КТ органов грудной клетки можно использовать в качестве скринингового метода по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний наряду со скринингом рака легких при низкодозной КТ органов грудной клетки

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ежегодно выполняется большое количество КТ ОГК, а с учетом запуска в Москве скрининговой программы по раннему выявлению рака легкого с помощью НДКТ, количество КТ ОГК пациентам, находящимся в группах риска как по онко-, так и сердечно-сосудистым заболеваниям, будет только расти. Одно исследование КТ ОГК обладает высоким потенциалом не только в ранней диагностике рака легкого, но и диагностической ценностью в плане доклинической диагностики атеросклероза коронарных артерий. При анализе изображений КТ органов грудной клетки, выполненных по любому протоколу, рекомендуется указывать в протоколе наличие или отсутствие кальциноза коронарных артерий.

2. При выполнении низкодозных КТ органов грудной клетки у пациентов, входящих в скрининговую программу по раннему выявлению рака легких, целесообразно проведение реконструкции изображений с последующим подсчетом кальциевого индекса с отнесением в ту или иную группы риска по сердечно-сосудистым событиям.

3. При выполнении КТ коронарографии с предварительным подсчетом кальциевого индекса рекомендуется заменить классическую методику КИ на низкодозную КТ органов грудной клетки с последующей реконструкцией изображений. Это целесообразно как с диагностической точки зрения, так и с точки зрения снижения эффективной дозовой нагрузки на пациента.

4. При значениях кальциевого индекса более 400 целесообразно рекомендовать консультацию кардиолога

Список сокращений и условных обозначений

- ACC - American College of Cardiology
ACCF – American College of Cardiology Foundation
ACR – American College of Radiology
AHA – American Heart Association
ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ASE – American Society of Echocardiography
ASNC – American Society of Nuclear Cardiology
CAC-DRS – Coronary Artery Calcium Data and Reporting System
DLP - dose length product
ESC – European Society of Cardiology
FOV – field of view
MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NASCI – North American Society for Cardiovascular Imaging
SCAI – Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
SCCT – Society of Cardiovascular Computed Tomography
SCMR – Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
АКШ – аорто-коронарное шунтирование
АПФ – ангиотензин превращающий фермент
ГКБ – городская клиническая больница
ГМК – гладко-мышечные клетки
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАГ – коронарография
КИ – кальциевый индекс
КМБ – костный морфогенетический белок

КТ – компьютерная томография

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МГУ – Московский государственный университет

НДКТ – низкодозовая компьютерная томография

ОА – огибающая артерия

ОГК – органы грудной клетки

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РНК – рибонуклеиновая кислота

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистое событие

ФШР – фремингемская шкала риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭЛКТ – электронно-лучевая компьютерная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith SC Jr. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: a cause for concern. *Circulation* 2007;116(17):1966–1970
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I—general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104(22):2746–2753
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics: 2008 update—a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):25–146
4. Nasir K., Clouse M. Role of Nonenhanced Multidetector CT Coronary Artery Calcium Testing in Asymptomatic and Symptomatic Individuals. *Radiology: Volume 264: 3—September 2012*
5. В.Е. Сеницын, И.Г. Фомина, М.В. Писарев, Н.В. Гагарина Диагностическое и прогностическое значение выявления коронарного кальциноза на доклинической стадии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 3 (5).
6. Аничков Н.Н. Сосуды. Частная патанатомия. Под ред. Абрикосова А.Н. Москва "Медгиз» 1947; 2: 262-558
7. Shaw LJ, Blumenthal RS, Raggi P. Screening asymptomatic low-risk individuals for coronary heart disease: issues and controversies. *J Nucl Cardiol* 2004;11(4):382–387.
8. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. et al. National Lung Screening Trial Research Team Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409
9. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15:1342–50

10. Foley P.W., Hamaad A., El-Gendi H., Leyva F. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. *BMC ResNotes* 2010;3:326
11. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827–32
12. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:50-103
13. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I. et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:807–14.
14. Sarwar A., Shaw L.J., Shapiro M.D. et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(6):675–688
15. Журавлев К.Н., Стяжкина О.В., Васильева Е.Ю., Сеницын В.Е., Шпектор А.В. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(12):16-21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-16-21>
16. Sverzellati N., Arcadi T., Salvolini L. et al. Underreporting of cardiovascular findings on chest CT. *RadiolMed* 2016;121:190–9
17. К. Н. Журавлев, В. Е. Сеницын, А. В. Шпектор. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Радиология — Практика» № 6 (78), 2019*
18. Журавлев К.Н., Васильева Е.Ю., Сеницын В.Е., Шпектор А.В. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых

- заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):153-161.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-153-161>
- 19.К. Н. Журавлев, В. Е. Сеницын. Диагностическая ценность кальциевого индекса при выполнении стандартной и низкодозовой компьютерной томографии органов грудной клетки без электрокардиографической синхронизации. Радиология — Практика» № 1 (79), 2020
 - 20.Fuster V., Lewis A. Memorial Lecture—Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146. Erratum. *Circulation*. 1995;91:256
 - 21.Stary H.C. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421:277-290
 - 22.Stary H.C., Chandler A.B. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374
 - 23.Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-67
 - 24.Ambrose J.A., Tannenbaum M.A. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62.
 - 25.Little W.C., Constantinescu M. et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157-1166.
 - 26.Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50:127-134.
 - 27.Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.

28. Kuller L.H., Shemanski L., Psaty B.M. et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92: 720-6.
29. Shaikh M., Martini S., Quiney J.R. et al. Modified plasma-derived lipoproteins in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 69 (1988), pp. 165-172
30. Jonasson L., Holm J., Skalli O. et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 6 (1986), p. 131-138
31. Santos-Gallego C.G., Picatoste B., Badimón J.J. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 16 (2014), p. 401
32. Lebedeva A., Vorobyeva D., Vagida M et al. Ex vivo culture of human atherosclerotic plaques: a model to study immune cells in atherogenesis. *Atherosclerosis*, V. 267, 2017, P.: 90-98
33. Grivel J., Ivanova O., Pinegina N. et al. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 31 (2011), p. 2929-2937.
34. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117: 2938–2948.
35. Kalra S.S., Shanahan C.M. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann Med* 2012; 44 (Suppl 1): S85–S92.
36. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54:224-230.
37. Otsuka F., Sakakura K., Yahagi K. et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:724–36.
38. Kapustin A.N., Davies J.D., Reynolds J.L. et al. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res* 2011;109:e1–12.
39. New S.E., Aikawa E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization: an additional novel mechanism of cardiovascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1753–8.

40. Kapustin A.N., Chatrou M.L., Drozdov I. et al. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circ Res* 2015;116:1312–23.
41. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014;114: 1867–79.
42. Pugliese G., Iacobini C., Blasetti C., Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis* 2015;238:220–30.
43. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R. et al. Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical Implications. *Circulation*. 1996;94:1175-1192.
44. Lomashvili K.A., Cobbs S., Hennigar R.A. et al. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1392–401.
45. Tabas I., Garcia-Cardena G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol* 2015;209:13–22.
46. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:224-230.
47. Hutcheson J.D., Goettsch C., Bertazzo S. et al. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques. *Nat Mater* 2016;15:335–43.
48. Leszczynska A., O’Doherty A., Farrell E. et al. Differentiation of vascular stem cells contributes to ectopic calcification of atherosclerotic plaque. *Stem Cells* 2016;34:913–23.
49. Neven E., De Schutter T.M., De Broe M.E., D’Haese P.C. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification. *Kidney Int* 2011; 79:1166–77.
50. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D., Ingram R.T. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1994;94:1597-1604.
51. Арутюнова М.С., Клефтортова И.И., Манченко О.В. и др. Взаимосвязь остеопонтина с почечной и кардиальной патологией и больных с

- длительным течением сахарного диабета 1 типа. В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов". 2016. С. 95.
52. Speer M.Y., McKee M.D., Guldberg R.E. et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla-protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002;196:1047-55.
53. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;93:2393-2402.
54. Ikeda T., Shirasawa T., Esaki Y., Yoshiki S., Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest.* 1993;92:2814-2820.
55. Hirota S., Imakita M., Kohri K. et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques: a possible association with calcification. *Am J Pathol.* 1993;143:1003-1008.
56. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1993;92:1686-1696.
57. Nakahara T., Dweck M.R. et al. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(5):582-593.
58. Bostrom K, Watson KE, Horn S et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-1809

59. Bostrom K, Tsao D, Shen S, et al. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 2001;276:14044–52
60. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2002;277:4388–94
61. Liu W, Zhang Y, Yu C et al. Current understanding of coronary artery calcification. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12: 668-675
62. Leopold J. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells* 2014; 3: 963–980.
63. Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. MiR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2011; 179: 1594–1600
64. Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 2013; 154: 3344–3352.
65. Cui RR, Li SJ, Liu LJ, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 320–329
66. Taïbi F, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. MiR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1001–1009
67. Taïbi F, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. MiRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 209–216
68. Alexopoulos N, Raggi P Calcification in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* (2009) 6:681–688
69. Demer LL. Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to balloon dilation. *Circulation*. 1991;83:2083-2093
70. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* (2001) 103:1051–1056

71. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM. Edge dissection of calcified plaque as a possible mechanism for acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Nov;38(4):503-9
72. Li ZY, Howarth S, Tang T, et al. Does calcium deposition play a role in the stability of atheroma? Location may be the key. *Cerebrovasc Dis* (2007) 24:452–459
73. Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, et al. Coronary superficial and spotty calcium deposits in culprit coronary lesions of acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* (2013) 112:34–40
74. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA* (2006) 103:14678–14683
75. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince G et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* Volume 38, Issue 2, 2001, Pages 297-306
76. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, et al. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA*. 1994;271:289-294
77. P. Schoenhagen, K.M. Ziada, S.R. Kapadia et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable and unstable coronary syndromes *Circulation*, 101 (2000), pp. 598-603
78. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation*. 1996;93:898-904
79. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157-2162

80. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1542–1548
81. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):126–133
82. Belkind M.B., Sinitsin V.E., Matchin Y.G., Lyakishev A.A., Naumov V.G. Relation of coronary calcium score measured by electron-beam computed tomography to results of coronary angioplasty. *Atherosclerosis*. 2000. Т. 151. № 1. С. 143
83. Гагарина Н.В. Использование количественной оценки кальциноза коронарных артерий с помощью электронно-лучевой томографии в диагностике ИБС. // Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: РКН ПК, 2000. С.24.
84. Терновой С.К., Федотенков И.С., Гагарина Н.В., Веселова Т.Н., Сеницын В.Е. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии. *Терапевтический архив*. 2006. Т. 78. № 12. С. 15-18.
85. Федотенков И.С. Сравнительный анализ мультиспиральной и электронно-лучевой компьютерной томографии для выявления и количественной оценки кальциноза коронарных артерий. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: РКН ПК, 2007
86. Терновой С.К., Федотенков И.С., Гагарина Н.В., Веселова Т.Н., Сеницын В.Е. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии. *Терапевтический архив*. 2006. Т. 78. № 12. С. 15-18.

87. Yoon HC, Greaser LE 3rd, Mather R et al. Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation. *Acad Radiol.* 1997;4:666–73
88. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS et al. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology.* 2007;243: 527–38
89. Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004;93(9):1146–1149
90. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest predicts deaths from cardiovascular disease. *Radiology.* 2010;257:541-548.
91. Htwe Y, Cham M, Claudia Henschke C, et al. Coronary artery calcification on low-dose non gated computed tomography: comparison of Agatston and ordinal scores. *Clin Imaging.* 2015;39:799-802
92. Chiles C, Duan F, Gladish GW, et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods. *Radiology.* 2015;76:82-90.
93. Voros S, Rivera JJ, Berman DS, et al. Guideline for minimizing radiation exposure during acquisition of coronary artery calcium scans with the use of multidetector computed tomography: a report by the Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention Tomographic Imaging and Prevention Councils in collaboration with the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5(2):75– 83
94. Kim KP, Einstein AJ, Berrington de González A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169(13):1188–1194
95. Dey D, Nakazato R, Pimentel R et al. Low radiation coronary calcium scoring by dual-source CT with tube current optimization based on patient body size. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(2):113–20

96. Nakazato R, Dey D, Gutstein A et al. Coronary artery calcium scoring using a reduced tube current voltage and radiation dose protocol with dual-source computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3(6): 394–400
97. Sandfort V., Bluemke D.A. CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2017) 98, 3—10
98. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2006;113: 30–7
99. Schmermund A, Möhlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *CardiolClin* 2003;21:521—34.
100. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present and future. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8:579-596.
101. Синицын В.Е. Возможности лучевых методов в неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в начале нового века. *Терапевтический архив.* 2001. № 8. С. 8.
102. Синицын В.Е., Воронов Д.А., Морозов С.П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метаанализа. *Терапевтический архив.* 2006. Т. 78. № 9. С. 22-27.
103. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:378– 402
104. Вакуленко И.П., Герасименко В.В. Количественный анализ кальциевого индекса как метод ранней скрининговой диагностики

- кальцификации коронарных сосудов. Университетская клиника. 2017. № 3-1 (24). С. 30-34.
105. Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology*. 2012;264:637–49
106. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:158–65
107. Becker A, Leber A, Becker C, et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J*. 2008;155:154–60
108. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:345–52.
109. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860–70.
110. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:807–14.
111. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336–45
112. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663–9

113. Федотенков И.С., Терновой С.К. Скрининг кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2017. Т. 21. № 4. С. 19-32.
114. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol* 2005;162(5):421–429
115. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):364–374
116. Valenti V, Hartaigh B, Heo R, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8(8): 900–9
117. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1864-1894
118. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2935-2959
119. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934
120. Piepoli MF, Hoes AW, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Euro Heart J* 2016; 2016, 23 May 2016
121. Paixao ARM, Berry JD, Neeland IJ, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:679-686

122. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1407-1414
123. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397-1406
124. Nakanishi R, Li D, et al. All-cause mortality by age and gender based on coronary artery calcium scores. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*; 2015 Dec 24
125. Malik S, Budoff M, Katz R. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011;34:2285-2290
126. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-795
127. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291(2):210–215
128. Cho I, Al'Aref J., Berger A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *European Heart Journal* (2018) 39, 934–941
129. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(6):675–688
130. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016. № 1 (22). С. 5-14.

131. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009;158(4):554–561
132. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):692–700
133. Blaha MJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Nasir K. Understanding the utility of zero coronary calcium as a prognostic test: a Bayesian approach. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(2):253–256
134. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D’Agostino RB Sr., et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422–31
135. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann InternMed* 2015;162:266–75
136. Cook NR, Ridker PM. Further insight into the cardiovascular risk calculator: the roles of statins, revascularizations, and underascertainment in the Women’s Health Study. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1964–71
137. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014;311:463–4
138. Белькинд М.Б., Сеницын В.Е., Лякишев А.А., Наумов В.Г., Терновой С.К. Коронарный кальций и лечение статинами. *Терапевтический архив*. 2006. Т. 78. № 4. С. 53-56
139. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657–68
140. Pursnani A, Massaro JM, D’Agostino RB Sr., et al. Guideline-based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA* 2015;314:134–41

141. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet* 2011;378: 684–92
142. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7: 453–60
143. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, et al. Longterm prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:14–21
144. Ambrosius WT, Polonsky TS, Greenland P, et al. Design of the value of imaging in enhancing the wellness of your heart (VIEW) trial and the impact of uncertainty on power. *Clin Trials* 2012;9:232–46
145. Budoff M.J., Mayrhofer T., Ferencik M. et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) // *Circulation*. 2017;136:1993-2005
146. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129: 77-86
147. Darabian S, Luo Y, Homat A, et al. CAC score as a possible criterion for administration of angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2015;26:678-685
148. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1791–1796
149. MESA NHLBI Calcium Score Reference Values. Available from:<http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>

150. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006;184(1):201–206
151. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116(6):619–626
152. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004;110(15):2150–2156
153. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Le T, Bauer K, Byrd C, et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1337–41
154. Rozanksi A, Gransar H, Shaw L et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(15): 1622–32.
155. Oei HH, Vliegenthart R, Hofman A, et al. Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2004;25:48–55
156. Foley PW, Hamaad A, El-Gendi H, Leyva F. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. *BMC ResNotes* 2010;3:326
157. Choy G, Kropil P, Scherer A et al. Pertinent reportable incidental cardiac findings on chest CT without electrocardiography gating: review of 268 consecutive cases. *Acta Radiol* 2013;54:396–400
158. Chiles C, Duan F, Gladish GW et al. Association of Coronary Artery Calcification and Mortality in the National Lung Screening Trial: A Comparison of Three Scoring Methods. *Radiology* 2015;276 (1):82–90
159. Watts JR Jr., Sonavane SK, Snell-Bergeon J, Nath H. Visual scoring of coronary artery calcification in lung cancer screening computed tomography: association

- with all-cause and cardiovascular mortality risk. *CoronArteryDis* 2015;26:157–62
160. Mets OM, de Jong PA, Prokop M, et al. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. *JAMA* 2012;308: 1433–4
161. Sverzellati N, Arcadi T, Salvolini L, et al. Underreporting of cardiovascular findings on chest CT. *RadiolMed* 2016;121:190–9
162. Williams Sr KA, Kim JT, Holohan KM. Frequency of unrecognized, unreported, or underreported coronary artery and cardiovascular calcification on noncardiac chest CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7:167-172
163. Uretsky S, Chokshi N, Kobrinski T, et al. The interplay of physician awareness and reporting of Incidentally found coronary artery calcium on the clinical management of patients who underwent noncontrast chest computed tomography. *Am J Cardiol.* 2015;115:1513-1517
164. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/NRDR/Lung%20Cancer%20Screening%20Practice%20Registry/Exam%20Form.pdf>
165. Hecht H.S., Cronin P., et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology // *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;1-11
166. Ladapo JA, Hoffmann U, Bamberg F, et al. Cost-effectiveness of coronary MDCT in the triage of patients with acute chest pain. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(2):455–63
167. Manser R, Dalton A, Carter R, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT in the Australian setting. *Lung Cancer* 2005;48: 171–85
168. Takx RA, Isgum I, Willeminck MJ, et al. Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants: results of the NELSON study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015;9:50–7

169. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–52
170. Xie X., Zhao Y., de Bock G.H., et al. Validation and Prognosis of Coronary Artery Calcium Scoring in Nontriggered Thoracic Computed Tomography // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:514-521
171. Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, et al. Coronary artery and thoracic calcium on noncontrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:113-8. (16-50) (A1)
172. Wu MT, Yang P, Huang YL, et al. Coronary arterial calcification on low-dose ungated MDCT for lung cancer screening: concordance study with dedicated cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:923-8. (16-51)
173. Kim SM, Chung MJ, Lee KS, et al. Coronary Calcium Screening Using Low-Dose Lung Cancer Screening: Effectiveness of MDCT with Retrospective Reconstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:917-22 (16-52) (10)
174. Kirsch J, Buitrago I, et al. Detection of coronary calcium during standard chest computed tomography correlates with multi-detector computed tomography coronary artery calcium score. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1249–1256. (B4)
175. Einstein AJ, Johnson LL, et al. Agreement of visual estimation of coronary artery calcium from low-dose CT attenuation correction scans in hybrid PET/ CT and SPECT/CT with standard Agatston score. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1914–1921.
176. Hutt A, Duhamel A, Deken V et al. Coronary calcium screening with dual-source CT: reliability of ungated, high-pitch chest CT in comparison with dedicated calcium-scoring CT. *Eur Radiol* 2015 DOI 10.1007/s00330-015-3978-7
177. Jacobs PC, Gondrie MJ, van der Graaf Y, et al. Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:505–11

178. Jacobs PC, Prokop M, van der Graaf Y, et al. Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. *Atherosclerosis*. 2010;209:455-462
179. Itani Y, Sone S, Nakayama T, et al. Coronary artery calcification detected by a mobile helical computed tomography unit and future cardiovascular death: 4-year follow-up of 6120 asymptomatic Japanese. *Heart Vessels*. 2004;19:161–163.
180. Jacobs PC, Gondrie MJ, Mali WP et al. Unrequested information from routine diagnostic chest CT predicts future cardiovascular events. *Eur Radiol*. 2011;21:1577–1585.
181. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology*. 2012;262:460–467.
182. Takx RA, de Jong PA, Leiner T, et al. Automated coronary artery calcification scoring in non-gated chest CT: agreement and reliability. *PLoS One* 2014. March 13;9(3):e91239
183. Ahmed W, de Graaf MA, Broersen A et al. Automatic detection and quantification of the Agatston coronary artery calcium score on contrast computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;31(1):151-61
184. González G, Washko GR, Estépar RS. AUTOMATED AGATSTON SCORE COMPUTATION IN A LARGE DATASET OF NON ECG-GATED CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. 2016 Apr;2016:53-57
185. Cano-Espinosa C, González G, Washko GR et al. Automated Agatston Score Computation in non-ECG Gated CT Scans Using Deep Learning. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2018 Feb;10574
186. Wolterink JM , Leiner T , Viergever MA , and Išgum I. Automatic coronary calcium scoring in cardiac ct angiography using convolutional neural

- networks. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. 589–596, Springer (2015).
187. Wolterink JM , Leiner T , de Vos BD et al. Automatic coronary artery calcium scoring in cardiac ct angiography using paired convolutional neural networks. *Medical image analysis* 34, 123–136 (2016).
188. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:243–252
189. Arcadi T, Maffei E, Sverzellati N et al. Coronary artery calcium score on low-dose computed tomography for lung cancer screening. *World J Radiol* 2014 June 28; 6(6): 381-387
190. Hofman MB, Wickline SA, Lorenz CH (1998) Quantification of inplane motion of the coronary arteries during the cardiac cycle: implications for acquisition window duration for MR flow quantification. *J Magn Reson Imaging* 8:568–76
191. Kim Y K, Sung Y M, Cho S H. Reliability analysis of visual ranking of coronary artery calcification on low-dose CT of the thorax for lung cancer screening: comparison with ECG-gated calcium scoring CT. *Int J Cardiovasc Imaging* (2014) 30:81–87
192. Chandra D, Gupta A, Leader J K. Assessment of coronary artery calcium by chest CT compared with EKG-gated cardiac CT in the multicenter AIDS cohort study. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176557> April 28, 2017
193. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology* 2003; 226:145–152
194. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening to patients and physicians. 2012. Available online: <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening>

195. Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens* 2004;22:605-10
196. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care* 2013;36:972-7
197. Villines T.C., Hulten E.A., Shaw L.J. 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. *JACC* Vol. 58, No. 24, 2011:2533–40
198. Hecht et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 12 (2018) 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.03.008>
199. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*: Volume 258: Number 1—January 2011