

**федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

Ел Манаа Хуссем Эддин

**Оценка динамики показателей нестабильной
атеросклеротической бляшки при КТ- коронароангиографии
на фоне липидснижающей терапии**

Специальность: 14.01.05 Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. проф. Копылов Ф.Ю.
Научный консультант
д.м.н проф. Шария М.А.

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	68
ВЫВОДЫ.....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИИ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанность

Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), данная патология продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации людей активного трудоспособного возраста. В связи с этим на сегодняшний день одной из основных задач здравоохранения является оптимизация алгоритмов диагностики ИБС, включающих в себя как скрининговое обследование пациентов с низким и средним риском ИБС, динамическое наблюдение за пациентами с хронической ИБС и атеросклеротическими бляшками с признаками стабильности, так и разработку и совершенствование методик, позволяющих выявлять атеросклеротические поражения с признаками нестабильности, представляющие угрозу с точки зрения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром - ОКС, инфаркт миокарда - ИМ, внезапная сердечная смерть).

Неинвазивным и наиболее доступным в клинической практике методом скрининга и динамического наблюдения у пациентов со стабильными поражениями является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [1-4]. Более сложной задачей представляется диагностика нестабильных

поражений. С этой целью применяются методы, позволяющие оценить строение атеросклеротической бляшки; наиболее информативными и оптимальными по соотношению чувствительности и специфичности являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ).

Однако, в связи с инвазивным характером этих исследований и высокой стоимостью, применение данных методик в клинической практике ограничено крупными клинико-диагностическими центрами и не может рассматриваться в качестве рутинной процедуры, рекомендованной для широкого применения.

Техническое усовершенствование компьютерных томографов и модификация протоколов обработки КТ-изображений сделали возможной оценку структуры атеросклеротических бляшек (АСБ). Несмотря на то, что данный метод уступает ОКТ и ВСУЗИ по информативности, неинвазивный характер, доступность, простота исполнения и низкая стоимость позволяют рассматривать его как достойную альтернативу вышеперечисленным методам в диагностике нестабильных поражений.

Цель и задачи исследования

1- Цель исследования

Оценка динамики показателей нестабильной атеросклеротической бляшки при КТ-коронароангиографии на фоне липидснижающей терапии.

2- Задачи исследования:

1. Оценить динамику показателей нестабильной атеросклеротической бляшки у пациентов, получавших высокоинтенсивную липидснижающую терапию на протяжении 10-12 месяцев наблюдения
2. Сопоставить степень риска сердечно-сосудистых событий по калькулятору SCORE, а также ACC/АНА с результатами МСКТ КА
3. Определить влияние приверженности к терапии на динамику атеросклеротического поражения по данным МСКТ КА
4. Сравнить диагностическую эффективность МСКТ КА и стандартного теста с физической нагрузкой в качестве методов первой линии для диагностики стабильной ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях.

Научная новизна

Продemonстрирована возможность применение МСКТ КА для динамической оценки характеристики бляшек при коронарном атеросклерозе на фоне липидснижающей терапии

Показано достоверное преимущество МСКТ КА перед традиционным алгоритмом первичного обследования в выявлении в пациентов высокого сердечно-сосудистого риска имеющих нестабильные атеросклеротические поражения в амбулаторной практике

Установлена взаимосвязь между динамикой бляшки по данным МСКТ КА и приверженностью к липидснижающей терапии

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования продемонстрировали возможность применения МСКТ для мониторингирования состояния коронарного русла у больных с ИБС при длительном наблюдении. Анализ динамики различных КТ-признаков АСБ при наблюдении в течение 12 месяцев показал значимость высокой приверженности пациентов к приему липидснижающих препаратов для стабилизации поражений.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология. Методологической основой диссертации послужили работы отечественных и зарубежных ученых на тему оценка динамики показателей нестабильной атеросклеротической бляшки при КТ- коронароангиографии на фоне липидснижающей терапии. Первая часть исследования была посвящена поиску и анализу научных трудов, изучающих гипотезу оценки динамики показателей нестабильной атеросклеротической бляшки при КТ- коронароангиографии на фоне липидснижающей терапии. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. Выводы основывались на статистически обработанных результатах с соблюдением принципов доказательной медицины.

Методы исследования. В исследование включались 74 пациента, с жалобами на боли в грудной клетке типичного и атипичного характера продолжительностью более 3 недель. В исследование были включены пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов в анамнезе, абсолютными противопоказаниями к назначению статинов либо уже находящиеся на терапии статинами, пациенты, страдающие хронической болезнью почек 3б стадии и выше (СКФ <45 мл/мин/1.73кв.м), а также при невозможности регулярного посещения исследовательского центра на протяжении 365 дней после включения.

В ходе исследования пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений ИБС (по наличию клиники типичной либо атипичной стенокардии) и результата тредмил-теста (положительный либо отрицательный). К типичным симптомам ИБС относили боли за грудиной жгучего и/или давящего характера, возникающие при физическом и психоэмоциональном напряжении, с возможной иррадиацией в руки, шею, надключичную область и длящиеся не более 5-10 мин. К атипичным симптомам относили дискомфорт и боли в грудной клетке, не связанные с физической нагрузкой и длящиеся более 10 мин. Клиническое обследование, осмотр и сбор анамнеза проводились при первичном контакте с больным. Со всеми пациентами, включенными в исследование, осуществлялись периодические контакты по телефону (через 3 и 6 месяцев). Через 10-12 месяцев наблюдения больные с мягкими бляшками были вызваны для повторного осмотра и проведения МСКТ КА. В случае очевидных изменений в течении основного заболевания, обусловленных развитием коронарной недостаточности проводились внеплановые осмотры, при необходимости госпитализация в стационар. Обследование включало:

Общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра: ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициент атерогенности, анализ крови на тиреотропный гормон.

Электрокардиограмма в покое. Проводилась регистрация в 12-ти стандартных отведениях на кардиографе SHILLER MAC 6 PN 407465-034 с функцией автоматического анализа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Holler проводилось однократно. Система регистрации - 2-х канальный монитор SHILLER MT-100. Система анализа данных - программа SHILLER MT-200.

Нагрузочный тест тредмилл проводился однократно на фоне отмены терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами Са-каналов и нитратами за 3 дня до исследования. Учитывались общепринятые абсолютные и относительные противопоказания к проведению исследования, критерии прекращения нагрузки, критерии выявления ишемии миокарда. Тест проводился на аппарате MARQUETTE MAX 1, беговая дорожка - MARQUETTE 2000 TREADMILL. Применялся протокол BRUCE с непрерывно нарастающей нагрузкой, с длительностью ступеней - 3 минуты. УЗИ сердца проводилось на аппарате VIVID 5 GE (General Electric). Локальная кинетика левого желудочка оценивалась по 16-ти сегментной модели. Определялись сегменты гипо-, а- и дискинезии, изменение толщины миокарда, наличие аневризмы сердца, другие стандартные параметры.

МСКТ КА, выполнялась на компьютерном томографе AquilionONE 640 (Toshiba, Japan), который позволяет получить одновременно 640 томограмм с

минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 с). Для урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с целью получения КТ изображений оптимального качества всем пациентам, имевшим ЧСС более 60 уд/мин, назначался дополнительный прием β -адреноблокатора метопролола-тартрата в дозе 50 мг за час до исследования. Пациентам, имевшим давление более или равное 110/70 мм рт.ст назначался сублингвальный прием 0.5 мг нитроглицерина за 5 мин. до процедуры. Исследование проводилось согласно стандартному протоколу в нативную и артериальную фазы контрастного усиления. Нативная фаза выполнялась с проспективной ЭКГ - синхронизацией для оценки выраженности кальциноза коронарных артерий и подсчета коронарного кальциевого индекса. При выполнении артериальной фазы использовалась ретроспективная ЭКГ - синхронизация. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат «Ультравист 370», в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 4,5 мл/с. При достижении рентгеновской плотности в нисходящей аорте 180-200 HU автоматически начиналась артериальная фаза исследования. Средняя эффективная доза облучения составила 10-15мЗв.

Для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений использовались шкалы SCORE и ACC/AHA. Также всем пациентам определяли уровень предтестовой вероятности ишемической болезни сердца.

Для оценки приверженности к терапии мы использовали тест Мориски-Грина данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов.

Анализ КТ изображений выполнялся с помощью рабочей станции «Vitrea», использовалось программное обеспечение для определения коронарных артерий с возможностью самостоятельной коррекции данных.

При анализе КТ изображений проводилась оценка следующих показателей: Степень стеноза определялась по стандартным ангиографическим критериям как отношение диаметра просвета пораженного сосуда в месте максимального сужения к диаметру непораженного сегмента этого сосуда, расположенного дистальнее. При оценке степени тяжести стеноза гемодинамически незначимым считался стеноз $<50\%$, пограничным – от 50 до 69%, значимым – $\geq 70\%$. Средняя плотность бляшки рассчитывалась в поперечных срезах коронарной артерии. При этом выделялась «зона интереса» – мягкотканый компонент бляшки, не содержащий включения кальция, в котором выполнялось 5 автоматических измерений в различных участках с расчетом среднеарифметического значения. Общий объем бляшки, объем

компонентов низкой плотности (липиды), средней (фиброзная ткань) и высокой плотности (включения кальция) в бляшке оценивался с помощью рабочей станции «Vitrea». Оценка ремоделирования сосуда проводилась на основании расчета отношения диаметра наружного контура сосуда в месте расположения бляшки к диаметру его проксимального сегмента. Для таких критериев как неровный контур, включения микрокальцинатов, «кольцевидное контрастирование» и положительное ремоделирование (индекс ремоделирования $>1,1$), оценивалось только их наличие при первичном и повторном исследовании. Всем включенным пациентам был назначен аторвастатин в дозе 40 мг, через 6 месяцев проводилась однократная заочная консультация для уточнения динамики состояния. Спустя 10-12 месяцев 30-и пациентам, имевшим нестабильные атеросклеротические поражения, не требующие реваскуляризации, была выполнена повторная МСКТ КА для оценки динамики состояния показателей нестабильности. Также было выполнено повторное определение уровня общего холестерина и ЛПНП в крови.

Статистические методы.

Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением) или как медианы (с 25 и 75 перцентилями). Дискретные переменные представлены как частоты (с процентами). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Для

сплошных переменных различие между группами определяли с помощью t-теста Стьюдента при нормальном распределении, с помощью метода суммы рангов Уилкоксона и теста Мана-Уитни при ненормальном распределении, а также методом хи-квадрат и точным методом Фишера для дискретных переменных. Статистическая обработка исследования выполнена на программном обеспечении SPSS версии 11.5 (Биостат). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Положения, выносимые на защиту

Диагностическая ценность МСКТ КА превосходит таковую для стандартного ЭКГ теста с физической нагрузкой в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий.

Калькуляторы риска сердечно-сосудистых событий SCORE и ACC/АНА обладают высокой чувствительностью в выявлении пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. По данным МСКТ атеросклеротические поражения также выявлены у 5,4% с невысоким риском по калькулятору SCORE и у 1,4% пациента с невысоким риском по калькулятору ACC/АНА

Атеросклеротические бляшки с признаками нестабильности (мягкие бляшки) по данным МСКТ КА выявляются у 44, 6% пациентов со стабильной стенокардии напряжения.

При хорошей приверженности к терапии статинами в высоких дозах в течение 10-12 месяцев отмечается достоверное снижение объема атеросклеротической бляшки, преимущественно за счет участков низкой рентгеновской плотности

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, полученные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном фактическом материале: обследовано 74 пациента, с жалобами на боли в грудной клетке типичного и атипичного характера продолжительностью более 3 недель, которым планировалось проведение МСКТ КА. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных. Текст диссертационной работы написан лично автором.

Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д.м.н., профессор Полтавская М.Г., члены комиссии: д.м.н., профессор Напалков Д.А., д.м.н., профессор Привалова Е.В.) установила, что все материалы диссертации достоверны и получены аспирантом, который участвовал на всех стадиях исследования. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2018 г.)

Апробация работы состоялась 16 октября 2018г. Научно-методическом заседании кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы, полностью отражающие содержание диссертации, из них 3 — в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ и 1 — в зарубежном издании.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописи, иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора медицинской литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 118 публикаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 14.

Глава 1. Обзор литературы.

ИБС является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, несмотря на достаточно высокий уровень развития медицины. Разрыв атеросклеротической бляшки с образованием окклюзирующего тромба в просвете коронарной артерии является наиболее частой причиной ОКС, поэтому идентификация бляшки до развития острой клинической картины остается актуальной проблемой кардиологии.

Классификация АСБ

К наиболее часто применяемым классификациям атеросклеротического поражения относится классификация Американской ассоциации сердца (АНА). В ее основу легли классификация Н. Stary [5] и морфологическая классификация R. Virmani и соавт. [6].

В данной статье производится описание атеросклеротических поражений в соответствии с классификацией АНА, таблица 1 [7].

Таблица 1. Традиционная и модифицированная классификации атеросклеротического поражения Американской ассоциации сердца.

Традиционная классификация АСБ Американской ассоциации сердца		Модифицированная классификация АСБ Американской ассоциации сердца для визуализирующих методик	
Начальные стадии атеросклеротического поражения			
Тип I	Начальное поражение, малые скопления пенистых клеток во внутреннем слое интимы	Тип I/II	Почти нормальная толщина интимы, отсутствие кальцификации
Тип II	Формирование жировых полосок, связанное с множественным субэндотелиальным внутриклеточным скоплением пенистых клеток		
Прогрессирующее атеросклеротическое поражение			
Тип III	Предатероматозное поражение, характеризующееся появлением внеклеточных скоплений липидов	Тип III	Распространенное утолщение интимы или наличие малой эксцентрической бляшки, отсутствие кальцификации

Тип IV	Формирование атеромы за счет сливающихся внеклеточных скоплений жира, образующих липидное ядро	Тип IV/V	Бляшка с липидным или некротическим ядром, окруженная фиброзной тканью, возможно наличие признаков кальцификации
Тип V	Формирование фиброатеромы		
Тип VI	Осложненная бляшка, формирование на поверхности бляшки дефектов (эрозий, гематом/кровоизлияний внутрь бляшки, тромбоза)	Тип VI	Осложненная бляшка, формирование на поверхности бляшки дефектов (эрозия, гемптома/кровоизлияние внутрь бляшки, тромбоз)
Тип VII	Кальцинированная бляшка	Тип VII	Кальцинированная бляшка
Тип VIII	Фиброзная бляшка без липидного ядра	Тип VIII	Фиброзная бляшка без липидного ядра и с признаками умеренной кальцификации

Начальные стадии атеросклеротического поражения

Ранние стадии развития атеросклероза (I и II типы по классификации АНА) проявляются незначительными структурными изменениями. Существуют экспериментальные неинвазивные методики, позволяющие визуализировать подобные изменения, однако их применение ограничивается исследованиями на животных и на людях *ex vivo* [6].

Прогрессирующее атеросклеротическое поражение

Следующим этапом прогрессирования атеросклероза является патологическое утолщение интимы (III тип по классификации АНА). МСКТ–коронарография не позволяет дифференцировать слои (интиму, медию, адвентицию) стенки коронарной артерии (КА), поэтому характерными поражениями при МСКТ исследовании на данном этапе развития атеросклероза является наличие малых эксцентрических бляшек без выраженной кальцификации [7]. IV и V типам по классификации АНА соответствуют атерома и фиброатерома [7,8]. В этих бляшках определяются липидное или некротическое ядро и включения кальцинатов [9]. Некротическое ядро содержит свободный холестерин и изначально покрыто толстой фибринозной крышкой ($> 0,25$ мм), состоящей из гладкомышечных клеток и коллагенового матрикса [10,11]. Поражения V типа включают формирование бляшек, покрытых более

тонкой фибринозной покрышкой, также известных как фиброатеромы с тонкой капсулой (ФАТК). Эти бляшки также называют нестабильными из-за вероятности их разрыва [9,10]. Морфология ФАТК схожа с разорвавшимися бляшками, за исключением того, что фиброзная капсула цела, отсутствует тромб в просвете сосуда и некротическое ядро может быть меньших размеров [9]. При МСКТ толстая фибринозная покрышка визуализируется как полоска между контрастированным просветом сосуда и некротическим ядром [7,12-14]. Неполная визуализация этой полоски указывает на возможное наличие тонкой фибринозной покрышки или разорванной бляшки. Однако, ограниченное пространственное разрешение компьютерных томографов делает визуализацию целостности фибринозной покрышки сложной и ненадежной. После разрыва бляшки или ее эрозии прямой контакт липидного компонента ядра с циркулирующей кровью активирует и ускоряет каскад свертывающей системы крови. В результате может образоваться тромб в просвете сосуда, вызывающий частичную или полную окклюзию просвета, что может привести к развитию ОКС. Однако, в большинстве случаев бляшка остается в «спокойном» состоянии и может подвергнуться процессу заживления и репарации, в результате чего стабилизируется [10,11,15]. Процесс репарации характеризуется длительным процессом кальцинирования бляшки (тип VI по классификации АНА) и

фиброзом (тип VII по АНА) и может приводить к формированию значимого стеноза [7,9,10,11,15].

Кровоизлияние в бляшки встречается повсеместно в процессе развития бляшек и, как правило, не сопровождается симптомами [16,17]. Источником кровоизлияния из мелких капилляров может быть неоваскуляризация в нестабильных бляшках [17,18]. Кровь также может проникнуть в бляшку из просвета сосуда через микротрещины в интиме, покрывающей бляшку [16,19]. Быстрое увеличение бляшки после кровоизлияния может вызвать гемодинамически значимое сужение просвета или увеличение объема некротического ядра и разрыв бляшки.

Крупные кровоизлияния в бляшки хорошо идентифицируются с использованием КТ и МРТ в сонных артериях [20,21]. Однако их выявление в КА в настоящее время затруднено, и в большинстве случаев представляется практически невозможным дифференцирование небольшого кровоизлияния от других компонентов бляшки, неплотных отложений кальция и даже фиброзной ткани.

К многообещающим неинвазивным методам визуализации, доступных сегодня для исследования неоваскуляризации внутри бляшек, относятся микроскопическая КТ, МРТ и контрастное ультразвуковое исследование [22-24]. Микроскопическая КТ – это процедура, позволяющая получить трёхмерные

изображения всей микроваскулярной структуры со средним размером в пределах 20– 28 нм [22].

С дестабилизацией также ассоциирован воспалительный процесс, признаки которого чаще отмечаются в разорванных бляшках [25].

Характеристика бляшек при ОКС

Термин «ОКС» объединяет различные клинические появления острой ишемии миокарда и может сопровождаться широким спектром клинических симптомов. В ОКС выделяют нестабильную стенокардию, ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме и ИМ без подъема сегмента ST [26]. Большинство случаев ОКС связаны с тромбозом вследствие разрыва бляшки (две трети случаев) или эрозии бляшки (треть всех случаев) [9,27,28].

Для разорванной бляшки характерно наличие крупного некротического ядра, занимающего, как правило, более 30% площади бляшки, тонкой фибринозной покрывки менее 65 нм, а также тромба, выступающего в просвет КА через разрыв в покрывке, визуализирующегося как продолжение ядра [9,25]. Как правило, липидное ядро в разорвавшейся бляшке крупнее (более 25% от площади бляшки), чем в ФАТК с целой фибринозной покрывкой (10% от площади бляшки) [9]. В разорвавшихся бляшках некротические ядра крупнее 1,0 мм² ($3,8 \pm 5,5$ мм²) в 80% случаев [9], в то время как в ФАТК площадь некротического ядра по крайней мере в 75% случаев равняется 3 мм² и менее

[11,15]. Длина некротического ядра схожа в обоих случаях и равна 8–9 мм (в диапазоне 2,0–22,5 мм) [9,11].

Эрозии характеризуются меньшим количеством воспалительных клеток по сравнению с разрывами и наличием неокклюзирующих тромбов [28]. Кальцинаты чаще присутствуют в бляшках с признаками разрыва (69%), реже в бляшках с поверхностными эрозиями (23%) [28].

Считается, что при наличии ядра размером менее 3 мм и с площадью менее 1,0 мм², а также процентным соотношением ядра к остальным структурам менее 10% и толщиной покрышки менее 150 нм, бляшка является стабильной и вероятность ее разрыва низкая [5,15,29].

Нестабильные бляшки

Для того, чтобы отличить в КА покрышки бляшек с риском разрыва от более толстых и стабильных, пространственное разрешение методов визуализации должно находиться на уровне 65 нм и более [29]. Принимая во внимание ограниченное пространственное разрешение большинства компьютерных томографов, идентификация тонкой фибринозной покрышки в настоящее время представляется практически невозможной. Для выявления атеросклеротических поражений с риском разрыва используются другие КТ-признаки: положительное ремоделирование КА, низкая плотность (менее 30 HU), наличие точечных кальцинатов размерами менее 3 мм, «кольцевидное

усиление» рентгеновской плотности по периферии бляшки, не превышающее 130 HU, а также неровный контур [30].

Положительное ремоделирование КА

Положительное ремоделирование определяется как 5%-ое увеличение поперечного сечения сосуда в месте образования бляшки по сравнению с неизмененным близлежащим сегментом сосуда. (индекс ремоделирования $>1,05$) [31]. Положительное ремоделирование указывает на нестабильность бляшки и часто встречается в бляшках с наличием крупного некротического ядра, в ФАТК и бляшках с кровоизлияниями [32]. Данный процесс не наблюдается при хронических стабильных фибринозных бляшках. Более того, при стабильном поражении может развиваться отрицательное ремоделирование (индекс ремоделирования $<0,95$), то есть уменьшение поперечного сечения сосуда в месте образования бляшки. Однако нестабильные бляшки не всегда сопровождаются положительным ремоделированием, особенно при наличии эрозий [33]. По результатам некоторых исследований, выявление положительного ремоделирования посредством МСКТ на основе пороговых значений индекса ремоделирования (1,05-1,1) может оказаться неприемлемым [34]. Разница в 5–10% просвета сосуда в 5-мм КА эквивалентна разнице всего лишь в 1–2 пикселя на экране рабочей станции компьютерного томографа [35]. Следовательно, степень положительного ремоделирования может быть

переоценена на КТ в сравнении с ВСУЗИ [34]. Соответственно, оценка ремоделирования не может рассматриваться как единственный метод стратификации риска нестабильности атеросклеротического поражения.

Низкая плотность бляшки

В большинстве работ пороговым значением плотности бляшки, характеризующим нестабильность, считают 30 HU [36], однако в некоторых работах применялись и более высокие пороговые значения (30 - 60 HU), позволяющие с высокой точностью дифференцировать нестабильную бляшку [37].

Точечные кальцинаты

Точечные кальцинаты представляют собой мелкие (менее 3 мм) включения, располагающиеся в некальцинированной бляшке [38]. Бляшки с малыми точечными кальцинатами ассоциируются с ФАТК и бляшками высокого риска. В своем исследовании van Velzen и соавт. [38] продемонстрировали, что процентное соотношение липидного ядра было гораздо выше в бляшках с малыми (1 мм) точечными кальцинатами в сравнении с бляшками, в которых отсутствуют точечные кальцинаты (20% и 13% соответственно).

Кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии бляшки

Кольцевидное усиление рентгеновской плотности – это кольцевидный участок, расположенный по периферии атеросклеротической бляшки, плотность

которого выше смежных участков АСБ, но ниже 130 НУ. Значение 130 НУ введено для разграничения признака кольцевидного усиления от наличия точечных кальцинатов по периферии бляшки. Мелкие кальцинаты могут определяться как кольцевидное свечение по периферии бляшки, но их рентгеновская плотность составляет более 130 НУ [39].

М. Kashiwagi и соавт. [40] разделяли бляшки на категории ФАТК и не-ФАТК в соответствии с критериями ОКТ и сравнивали результаты с данными КТ. Было продемонстрировано, что ФАТК имели меньшие значения плотности и более высокую частоту обнаружения кольцевидного усиления (35.1 ± 32.3 и 44%) в сравнении с не-ФАТК (62.0 ± 33.6 НУ и 4% соответственно).

В еще одном исследовании М. Kashiwagi и соавт. [41] феномен кольцевидного усиления в симптом-связанной артерии значимо чаще наблюдался у пациентов с ОКС, чем у пациентов со стабильной стенокардией (49,0% и 11,2%; $p < 0.01$). Более того, кольцевидное усиление в симптом несвязанной артерии чаще наблюдалось у пациентов с ОКС, чем у больных стабильной стенокардией (12,7% и 2,8%; $p < 0.01$).

В исследовании Н. Seifarth и соавт. [42] сравнивались данные МСКТ и гистопатологических срезов КА 7 донорских сердец. По результатам данного исследования площадь некротического ядра в АСБ с феноменом кольцевидного

усиления в 2 раза превышала площадь некротического ядра в бляшках, где данный феномен отсутствовал.

В целом феномен кольцевидного усиления является значимым косвенным признаком нестабильности АСБ, однако при достаточно высокой специфичности (96%) он обладает сравнительно низкой чувствительностью (44%) [40,41,43].

Неровный контур

Неровность контура или наличие так называемого «язвенноподобного дефекта» является наиболее специфичным МСКТ признаком разрыва бляшки. Выделяют два МСКТ-типа этого симптома: вогнутая в сторону просвета сосуда граница между краем разорванной бляшки и контрастным препаратом в сосудах и язвенно-подобная область контрастирования, переходящая из просвета сосуда глубоко в бляшку (рис. 5) (если отношение ее плотности к плотности контраста в просвете КА находится в диапазоне от 0,7 до 1) [31].

В работе Т.Н. Веселовой и соавт. [44], где оценивалась диагностическая значимость МСКТ в обследовании больных с ОКС, производилось сравнение результатов КТ у пациентов со стабильной стенокардией и клиникой ОКС. В группе больных ОКС преобладали мягкие и гетерогенные бляшки, а в группе больных стабильной стенокардией чаще встречались кальцинированные бляшки. В данном исследовании также производилась оценка поверхности

бляшек. В группе ОКС по сравнению с группой стабильной ИБС значительно чаще определялись бляшки с неровным контуром (в том числе с тромботическим компонентом), низкой плотностью (менее 30HU) и положительным ремоделированием артерии на уровне бляшки.

В исследовании Н.А. Барышевой и соавт. [25] производилось сопоставление клинического течения заболевания с состоянием коронарного русла и миокарда по данным МСКТ у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Были сделаны следующие выводы: у больных ОКСбпST АСБ в симптом-связанных сегментах КА чаще всего являются мягкими и достоверно отличаются от остальных бляшек более низкой минимальной плотностью, большей протяженностью, а также чаще встречающимся положительным ремоделированием и неровным контуром. Дополнительными признаками, ассоциированными с нестабильностью бляшки, оказались минимальная плотность менее 40 HU и протяженность более 13,5 мм. Наиболее чувствительным признаком нестабильного характера поражения является неровный контур (92%), а наиболее специфичными – «кольцевидное» контрастирование (78%) и наличие микрокальцинатов (73%). Комбинацией признаков, позволяющей с высокой специфичностью (82%) и прогностической ценностью отрицательного результата (73%) отличить нестабильную АСБ,

является мягкая бляшка с минимальной плотностью менее 40 HU и неровным контуром.

Стабильные бляшки

Как правило, кальцинированные и фиброзные бляшки ассоциируются с большей клинической стабильностью [45,46]. Объем кальциноза коронарного русла пропорционален размеру бляшки и тяжести стеноза и увеличивается с возрастом, особенно у пациентов мужского пола [12,30, 47]. В разорванных, ФАТК и заживших бляшках (но не бляшках с эрозией) часто обнаруживаются крупные фрагментированные или диффузные кальцинаты [48]. Следовательно, отсутствие кальциноза на участке поражения с крупным некротическим ядром может указывать на бляшку с эрозией [48,49].

Наличие крупных кальцинированных узелков, в отличие от мелких точечных кальцинатов, считается признаком стабильности, так как такие поражения крайне редко инициируют тромбоз [26]. Подобные кальцинированные узелки обычно расположены в проксимальной части левой передней нисходящей артерии и огибающей ветви левой КА, в правой КА очаги кальцинатов распределены более равномерно [46]. Как показывают исследования с использованием КТ, «скорлуповидные» и диффузные кальцинаты чаще ассоциируются с 50% или более значимым стенозом по сравнению с бляшками, содержащими мелкие точечные кальцинаты [45].

Классификация бляшек с помощью КТ

Ограниченное пространственное и контрастное разрешение современных компьютерных томографов не позволяет проводить диагностику в точности совпадающую с гистологией. Наиболее близкими к гистологическим являются данные ВСУЗИ и ОКТ [50,51].

В большинстве проведенных исследований, изучавших диагностические возможности МСКТ - ангиографии, бляшки подразделялись на кальцинированные, некальцинированные (мягкие) и смешанные [52-55].

Для включений кальцинатов характерна плотность 130 HU и более. Кальцинированные бляшки состоят на 50% и более из включений кальцинатов. В смешанных бляшках кальцинаты занимают менее 50% от общего объема бляшки [55].

Средние значения плотности для смешанных бляшек в разных исследованиях были зафиксированы на уровне от 67 до 104 HU (диапазон 42–361 HU), а для некальцинированных поражений – от 14 до 51 HU (диапазон 7–102 HU) [56,57,58].

В недавнем мета-анализе, сравнивающем данные КТ и ВСУЗИ в отношении диагностики характера бляшек, общая чувствительность и специфичность в диагностике некальцинированных бляшек (мягких или фиброзных) оказалась на уровне 88% и 92% соответственно [59].

Однако, говоря о дифференцировании мягких липидных бляшек от более стабильных фиброзных, необходимо признать, что результаты не обнадеживающие, так как существует обширное поле пересечения значений рентгеновской плотности (серая зона) [60-62].

Ограничения метода МСКТ

КТ-коронарография — одна из основных неинвазивных методик диагностики атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с предполагаемой ИБС. В то же время оценка структуры бляшек в КА с помощью КТ остается сложным процессом и требует улучшения качества изображения. Основными препятствиями для качественного анализа структуры АСБ в настоящее время являются: ограниченное пространственное разрешение существующих томографов; артефакты от движения сердца и кальцинатов; недостаточная стандартизация в оценке поражений КА.

Статины в профилактике ишемической болезни сердца

Как известно, основой профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является своевременно назначенная гиполипидемическая терапия. При этом наиболее широко используются препараты группы статинов. В основе их действия лежит подавление активности гидрокси-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы и нарушение синтеза холестерина в гепатоцитах.

Эффективность и безопасность данной группы препаратов была продемонстрирована в большом количестве исследований и не вызывает сомнений [63-65]. Статины являются наиболее изученной и широко применяемой группой гиполипидемических препаратов. Они доказали свою эффективность и безопасность как в первичной, так и во вторичной профилактике ишемической болезни сердца.

В метаанализе Baigent C. и соавт. Cholesterol Treatment Trialists (CTT), включившем 26 рандомизированных клинических исследований с участием 170000 пациентов, изучалась эффективность и безопасность статинов для разных групп пациентов. Было обнаружено, что понижение уровня липопротеидов низкой плотности на 1 ммоль/л, на фоне терапии статинами приводит к снижению смертности от всех причин на 10%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%, на 23% уменьшает риск развития коронарных событий и на 17% снижает риск возникновения инсульта [63].

В систематическом обзоре Chou R. и соавт., включавшем 19 рандомизированных исследований с участием 71 344 пациентов, изучались преимущества и недостатки статинов с точки зрения первичной профилактики. Терапия статинами ассоциировалась со значимым снижением смертности от сердечно-сосудистой патологии, уменьшением частоты развития инфаркта миокарда и инсульта, комбинированных конечных точек и снижением риска

смерти от всех причин, в особенности в подгруппах с более высоким исходным риском. В группах с низким риском тоже наблюдалась вышеописанная положительная тенденция, однако в меньшей степени [64].

Заключение

КТ-коронарография, выполняемая на современных компьютерных томографах, позволяет оценить ряд признаков нестабильности АСБ: положительное ремоделирование КА, участок низкой рентгеновской плотности, наличие точечных кальцинатов, «кольцевидное усиление» рентгеновской плотности по периферии бляшки и неровный контур. Выявление АСБ с признаками нестабильности в КА при КТ-коронарографии возможно применять в качестве одного из критериев при определении пациентов в группу риска развития острых коронарных событий.

Возможности МСКТ КА также могут позволять оценить эффект статинов на морфологию АСБ и признаки нестабильности при динамическом наблюдении, что является целью представленной исследования

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В исследование путем проспективного набора включались пациенты, обратившиеся в Клинику кардиологии ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. Сеченова” УКБ №1 для обследования в связи подозрением на стенокардию напряжения: с 01.09.2015 по 31.07.2017. Все пациенты были проинформированы о предполагаемом обследовании, получено их добровольное письменное согласие.



1- Дизайн исследования

2- Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включались 74 пациента, с жалобами на боли в грудной клетке типичного и атипичного характера продолжительностью более 3 недель.

В исследование не включались пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов в анамнезе, абсолютными противопоказаниями к назначению статинов либо уже находящиеся на терапии статинами, пациенты, страдающие хронической болезнью почек 3б стадии и выше (СКФ <45 мл/мин/1.73кв.м), а также при невозможности регулярного посещения исследовательского центра на протяжении 365 дней после включения. В ходе исследования пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений ИБС (по наличию клиники типичной либо атипичной стенокардии) и результата тредмил-теста (положительный либо отрицательный). К типичным симптомам ИБС относили боли за грудиной жгучего и/или давящего характера, возникающие при физическом и психоэмоциональном напряжении, с возможной иррадиацией в руки, шею, надключичную область и длящиеся не более 5-10 мин. К атипичным симптомам относили дискомфорт и боли в грудной клетке, не связанные с физической нагрузкой и длящиеся более 10 мин.

Гиперлипидемия диагностировалась при уровне холестерина крови, определенного натощак более 5,2 ммоль/л и/или уровня триглицеридов крови более 2,3 ммоль/л.

АГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [66] определялась при уровне систолического артериального давления выше 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления выше 90 мм рт.ст.

Диагноз «Алиментарное ожирение» устанавливался при индексе массы тела, рассчитанном как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м^2), превышающем 30 кг/м^2 .

СД диагностировался при уровне гликемии плазмы крови натощак $>7 \text{ ммоль/л}$ и/или $>11,1 \text{ ммоль/л}$ после сахарной нагрузки. Нарушение толерантности к глюкозе определялось по результатам теста толерантности к глюкозе при уровне гликемии после сахарной нагрузки выше $7,8 \text{ ммоль/л}$, но не более 11 ммоль/л .

Под отягощенной наследственностью понималось наличие острых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе у родственников пациента с ближайшим уровнем родства.

3- Методы обследования

3.1 Общеклиническое обследование

Клиническое обследование, осмотр и сбор анамнеза проводились при первичном контакте с больным. Со всеми пациентами, включенными в исследование, осуществлялись периодические контакты по телефону (через 3 и 6 месяцев). Через 10-12 месяцев наблюдения больные с мягкими бляшками были вызваны для повторного осмотра и проведения МСКТ КА. В случае очевидных изменений в течении основного заболевания, обусловленных развитием коронарной недостаточности проводились внеплановые осмотры, при необходимости госпитализация в стационар. Обследование включало: биохимический анализ крови, анализ крови на тиреотропный гормон; клинический анализ крови, 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочный тест (тредмил-тест), МСКТ КА, при наличии показаний — КАГ. Для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений использовались шкалы SCORE и ACC/ANA [67].

Производился анализ серии электрокардиограмм, зарегистрированных в 12-ти стандартных отведениях на электрокардиографе «Mac-1» (Marquett, США).

Также проводилось 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру при помощи двухканального анализатора MT-100 (SCHILLERAG, Швейцария). Оценивали

минимальную, максимальную и среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, наличие нарушений ритма.

На базе отделения функциональной диагностики всем пациентам была выполнена трансторакальная Эхо-КГ; исследование по стандартному протоколу проводил один специалист на аппарате Panasonic.

Всем испытуемым при отсутствии абсолютных противопоказаний проводился нагрузочный тредмил-тест. Во время исследования непрерывно регистрировалась электрокардиограмма, измерялось артериальное давление (АД); исследование проводилось до достижения субмаксимальных величин ЧСС.

Критериями прекращения нагрузочной пробы являлось:

- возникновение сильной загрудинной боли и/или одышки;
- достижение необходимой ЧСС;
- гемодинамические изменения (гипотензия; значительная гипертензия; неадекватная реакция изменения ЧСС);
- электрокардиографические изменения (горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST > 1 мм; подъем сегмента ST > 1 мм).

Критерием положительной пробы является:

- горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST < 1 мм;

- восходящая депрессия сегмента ST > 2 мм, отступя 0,08 с от точки J;
- возникновение значительных желудочковых аритмий при умеренной нагрузке ($< 70\%$ от максимальной ЧСС, возникновение желудочковой блокады; нарушения ритма).

Делалось заключение о толерантности к физической нагрузке, наличии ишемии миокарда, индукции различных нарушений ритма и проводимости, типе реакции АД на нагрузку.

Эхокг сердца проводилось на аппарате VIVID 5 GE (General Electric). Локальная кинетика ЛЖ оценивалась по 16-ти сегментной модели. Определялись сегменты гипо-, а- и дискинезии, изменение толщины миокарда, наличие аневризмы сердца. Также, определялись основные размеры сердца, параметры работы клапанов в "В" и "М" режимах. Производилось исследование в режимах импульсного и постоянного доплеровского сканирования для оценки пиковых скоростей потоков на клапанах и диастолической функции ЛЖ. Режим цветного доплеровского картирования использовали для выявления патологических потоков крови (например, клапанной недостаточности).

3.2 Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий.

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий выполнялась на компьютерном томографе Aquilion ONE 640 (Toshiba, Japan). Применение нефротоксичных препаратов было прекращено за 48 часов до МСКТ. Для улучшения качества изображений все пациенты с частотой сердечных сокращений выше 70 ударов в минуту по согласованию с лечащим врачом принимали бета-адреноблокаторы. До исследования в локтевую вену устанавливался внутривенный катетер калибром 18-20 G и накладывались электроды ЭКГ для регистрации основных отведений. Контрастный препарат «Ультравист 370» в дозе 70-90 мл (1 мл на кг веса) вводился внутривенно со скоростью 4.5 мл/с автоматическим шприцем. Артериальная фаза исследования начиналась автоматически при достижении пикового значения рентгеновской плотности в просвете нисходящей аорты, соответствующего 180-200 HU. Средняя эффективная доза облучения составила 10-15мЗв.

Анализ и реконструкция полученных изображений

Исследование выполнялось в две фазы: нативную (до введения контрастного препарата) и артериальную, во время которой вводился контрастный препарат.

Нативная фаза

Для выявления коронарного КИ по шкале Агатстон анализировалась серия поперечных срезов, полученная в нативную фазу исследования.

На рабочей станции с помощью специализированного программного обеспечения проводился подсчет КИ коронарных артерий для определения целесообразности введения контрастного препарата. На каждом поперечном срезе участкам повышенной плотности (более 130 HU) автоматически присваивался цветовой код, рассчитывались суммарные значения КИ. При выраженном кальцинозе коронарных артерий принималось решение об отказе от продолжения исследования. Выраженным кальцинозом считалось значение суммарного кальциевого индекса по Агатстону более 400 ед. или наличие локального участка массивного кальциноза ССА, определенной по данным клинико-инструментального обследования.

Артериальная фаза

В артериальную фазу на поперечных срезах, трехмерных, многоплоскостных реконструкциях и в проекции максимальной интенсивности оценивались качество изображений, анатомия и степень стенозирования коронарных артерий, морфологические и структурные особенности атеросклеротических бляшек.

При анализе состояния коронарного русла использовалось стандартизированное деление коронарных артерий на 17 сегментов в соответствии с международной классификацией, утвержденной Американской ассоциацией кардиологов.

При оценке качества изображений также использовалось стандартизированное деление коронарных артерий на сегменты. Качество изображений расценивалось как «отличное» – при отсутствии артефактов в проекции исследуемого сегмента; «хорошее» – если артефакты от сердечных сокращений и/или кальциноза присутствовали, но не препятствовали оценке состояния сегмента коронарной артерии; «плохое» - если присутствовали выраженные артефакты от сердечных сокращений и/или кальциноза, при которых оценить состояние сегмента не представлялось возможным. Сегменты с плохим качеством изображений были исключены из дальнейшего анализа. Степень стенозирования просвета определялась на поперечных срезах коронарных артерий и мультипланарных реконструкциях. Все измерения для определения данного показателя производились на поперечных срезах артерий. Степень стенозирования просвета определялась по формуле: степень сужения просвета = $(C-A)/C \times 100\%$, где А – диаметр остаточного просвета артерии, С – общий диаметр артерии в месте сужения, включая атеросклеротическую бляшку. АСБ определялись во всех сегментах

коронарных артерий в сосудах с диаметром не менее 2 мм в поперечном сечении. При визуальном анализе АСБ распределялись на кальцинированные, мягкие и комбинированные в зависимости от наличия и объема включений кальция. Количественная оценка минимальной плотности АСБ проводилась в поперечных срезах коронарной артерии. При этом выделялась «зона интереса» – мягкотканый компонент бляшки, не содержащий включений кальция, в котором выполнялось не менее 3-5 автоматических измерений плотности в различных участках с последующим выбором минимального значения. Также оценивались все ранее описанные в исследованиях признаки нестабильности бляшки, такие как наличие включений микрокальцинатов в виде депозитов размерами менее 3 мм, неровный контур, положительное ремоделирование коронарных артерий (высокий индекс ремоделирования) и «кольцевидное контрастирование» по периферии бляшки, не превышающее 130 HU. Кроме того, на мультипланарных реконструкциях измерялась протяженность АСБ в мм.

При оценке степени тяжести стеноза гемодинамически незначимым считался стеноз <50%, пограничным стенозом – от 50 до 69%, гемодинамически значимым – $\geq 70\%$.

3.3 Стратификация риска.

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет оценить риск смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет. Риск менее 1% считался низким, от 1 до 5% – умеренным, от 5 до 10% – высоким, более 10% – очень высоким. В качестве показателя высокого риска в представленном исследовании для шкалы SCORE использовалось значение более 5%, для шкалы ACC/АНА - значение более 7%.[68].

Также всем пациентам определяли уровень предтестовой вероятности ишемической болезни сердца.

3.4 Оценка приверженности к терапии

Тест Мориски-Грина- наиболее известным, простым и лаконичным признан тест Мориски-Грина, валидированный в 1985 г. И опубликованный авторами в 1986 г. С тех пор данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов [69]. Тест включает в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS-4), определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать

положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу неприверженных к лечению. Несомненными преимуществами теста является его краткость и, соответственно, быстрота выполнения, универсальность (что позволяет использовать тест у больных различными заболеваниями), простота интерпретации результатов теста. Тест Мориски-Грина применяется при стандартном обследовании пациентов с различными хроническими заболеваниями для выявления потенциально неприверженных лечению больных, требующих большего врачебного внимания. MMAS-4 часто используется в научных исследованиях при изучении различных аспектов проблемы приверженности, в том числе, при разработке новых опросников и шкал, в качестве эталонного теста для валидации новых анкет [70,71].

3- Статистические методы.

Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением) или как медианы (с 25 и 75 перцентилями). Дискретные переменные представлены как частоты (с процентами). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Для сплошных переменных различие между группами определяли с помощью t-

теста Стьюдента при нормальном распределении, с помощью метода суммы рангов Уилкоксона и теста Мана-Уитни при ненормальном распределении, а также методом хи-квадрат и точным методом Фишера для дискретных переменных. Статистическая обработка исследования выполнена на программном обеспечении SPSS версии 11.5 (Биостат). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика пациентов

В исследование были включены 74 пациента. Средний возраст составил 63.9 ± 10.4 года. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации - 71 ± 12.8 мл/мин/1,73м². Типичные симптомы стенокардии напряжения отмечались у 53(71.6%) пациентов, атипичные - у 21(28.4%).

Сбор анамнеза и результаты лабораторно-инструментальных методов обследования позволили выявить следующие факторы риска развития ИБС: артериальную гипертонию, курение, ожирение, сахарный диабет, отягощенную наследственность, дислипидемию (среднее значение ЛПНП – 2.72 ± 1.4 , ЛПВП – 1.47 ± 1.7 , триглицеридов – 1.3 ± 0.9). Наиболее частым фактором риска у данных пациентов была артериальная гипертония, которая отмечалась у 52(70.3%) пациентов. Кроме того, частыми факторами риска были ожирение и курение, соответственно 58.8% и 54.1% случаев. Сахарный диабет наблюдался у 12(16.2%) пациентов. Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 2

таблице 2: Общая характеристика больных, включенных в исследование

(n=74)

Возраст (лет)	63.9 ± 10.4
Женщины, n (%)	28 (37.8)
ИМТ (кг/м ²)	28±04.2
Ожирение (%)	58,8
Курение, n (%)	40 (54.1)
типичная боль, n (%)	53 (71.6)
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (70,3)
Сахарный диабет, n(%)	12 (16.2)
Общий холестерин, ммоль/л	5.37 ± 1.49
ЛПНП, ммоль/л	2.72 ± 1.37
ЛПВП, ммоль/л	1.47 ± 1.66
Триглицериды, ммоль/л	1.3 ± 0.89
СКФ, мл/мин/1,73м ²	71 ± (12,8)

Среднее значение предтестовой вероятности хронической ИБС составило 43.43±5.30. Распределение пациентов по предтестовой вероятности представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по предтестовой вероятности ИБС.

Вероятность	<15% Низкая	15-50% Средняя	50-85% Высокая	>85% очень высокая
Количество пациентов n (%)	9 (12.2%)	49 (66.2%)	14 (18.9%)	2 (2.7%)

Стратификация риска по шкалам SCORE и ACC/AHA представлена в таблице 4.

Таблице 4. Стратификация риска по шкалам SCORE и ACC/AHA среди всех пациентов

Пациенты (n=74)	Риск по SCORE	Риск по ACC/AHA
Высокий Риск	60 (81.1)%	64 (86.5%)
Средний	12 (16.2)%	9 (12.2%)
Низкий риск	2 (2.7%)	1 (1.3%)

Результаты нагрузочного теста в зависимости от клинической симптоматики ИБС представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Результаты тредмил-теста у пациентов в зависимости от
клинической симптоматики ИБС**

Пациенты (n=74)	Типичная стенокардия	Атипичная стенокардия
Положительный тест	33 (44.6%)	7 (9.5%)
Отрицательный тест	20 (27.03%)	14 (18.9%)

3.2 Данные МСКТ КА

По причине низкого качества изображений и высоких значений кальциевого индекса (более 600 единиц) коронарных артерий, из исследования были исключены 6 пациентов. Проанализированы данные оставшихся 68 человек: у 19 (27.9%) пациентов не было выявлено признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, у 12 (17.6%) – выявлены стенозы менее 50%, у 24 (35.3%) – стенозы от 50 до 69%, у 11 (16.2%) – стенозы от 70 до 99% и в 2 (2.9%) случаях выявлена окклюзия коронарных артерий. Пациенты, у которых были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзия коронарных артерий 13 (19,15%), были направлены на инвазивную коронароангиографию, в ходе которой подтвердились данные МСКТ.

На следующем этапе были сопоставлены данные МСКТ и нагрузочного теста. Сравнение данных МСКТ и нагрузочной пробы в разных группах пациентов представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Сравнение данных МСКТ и нагрузочной пробы в разных группах пациентов.

	Стенозы ≥70% (n)	Стенозы 50-69% (n)	Отсутствие атеросклеротического поражения(n)	Всего
Мужчины с типичной болью, стресс- тест положительный	4	6	4	14
Мужчины с атипичной болью, стресс- тест положительный	1	0	2	3
Мужчины с типичной болью, стресс- тест отрицательный	1	6	3	10
Мужчины с атипичной болью, стресс- тест отрицательный	2	1	1	4
Женщины с типичной болью, стресс-	4	3	6	13

тест положительный				
Женщины с атипичной болью, стресс- тест положительный	1	1	2	4
Женщины с типичной болью, стресс- тест отрицательный	0	5	1	6
Женщины с атипичной болью, стресс- тест отрицательный	0	1	0	1

Далее были сопоставлены данные МСКТ и нагрузочного теста в выявлении значимых (стенозы $\geq 70\%$) и пограничных (стенозы от 50 до 69%) поражений коронарных сосудов.

По полученным в ходе нашего исследования данным, чувствительность и специфичность положительного тредмил-теста для стенозов $\geq 70\%$ оказались невысокими и составили 76% и 50.9% соответственно.

Для стенозов от 50 до 69% результат был еще ниже, показатели чувствительности и специфичности составили 40.8% и 26.3% соответственно.

Дополнительно были проанализированы изменения при МСКТ в зависимости от предтестовой вероятности ИБС, полученные данные приведены в таблице 6.

Таблица 6. Встречаемость изменений МСКТ в зависимости от предтестовой вероятности ИБС.

Предтестовая вероятность	>15%	15-50%	50-65%	65-85%	Всего
Коронарные артерии без атеросклероза	3	12	3	1	19
Стенозы <50%	3	5	3	1	12
Стенозы 50- 69%	1	11	6	7	25
Стенозы >70%	2	5	2	3	12
Всего	9	33	14	12	68

На следующем этапе были сопоставлены показатели высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и наличие атеросклероз коронарных артерий по данным МСКТ, данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сопоставления показателей шкал стратификации риска с данными МСКТ.

	Атеросклеротическое поражение коронарных артерий	Коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения
Высокий риск по шкале SCORE	45 (67.6%)	9 (13.2%)
Невысокий риск по шкале SCORE	4 (5.9%)	10 (14.7%)
Высокий риск по калькулятору ACC/АНА	48 (70.6%)	11 (13.2%)
Невысокий риск по калькулятору ACC/АНА	1 (1.5%)	8 (11.7%)

По шкале SCORE у пациентов, имеющих атеросклеротические изменения коронарных артерий, высокий риск наблюдался у 67.6%, по шкале ACC/АНА – у 70.6%. Чувствительность и специфичность шкал SCORE и ACC/АНА в выявлении коронарного атеросклероза составили 83% и 71% и 81% и 88%, соответственно ($p>0.05$). У подавляющего количества пациентов с коронарным атеросклерозом определялся высокий риск по обеим шкалам, однако у 4 пациентов с умеренным риском по таблице SCORE и у 1 пациента

с невысоким риском по калькулятору ACC/АНА тоже были выявлены признаки атеросклеротического поражения.

При расчетах реклассификации пациентов высокого риска по трем методикам (SCORE, ACC/АНА и выявление коронарного атеросклероза по данным МСКТ достоверных различий не получено ($p > 0.05$).

Создается впечатление о большей специфичности калькулятора ACC/АНА в выявлении коронарного атеросклероза, однако для подтверждения этого вывода необходимо значительное увеличение выборки пациентов.

3.3 Динамическое наблюдение за пациентами с «мягкими бляшками»

В дальнейшем по данным МСКТ КА была выделена группа пациентов, имеющих нестабильные атеросклеротические поражения, – всего 30 человека.

Характеристика пациентов при включении в исследование представлена в таблице 8.

Таблица 8. Клиническая характеристика всех пациентов (n=74) и пациентов, имеющих «мягкие бляшки» (n=30).

Количество пациентов	n=74	n=30	p
Возраст (лет)	63,9 ± 10,4	64,2 ± 2,9	>0,05
Женщины, n (%)	28 (37,8)	13 (39,4)	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	28±4,2	28,53 ± 0,9	>0,05
Ожирение до III степени, (%)	58,8	12 (36,3)	>0,05
Курение, n (%)	40 (54,1)	18 (54,5)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (70,3)	25 (75,5)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	12 (16,2)	6 (18,2)	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,56 ± 1,68	5,62 ± 0,48	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,23± 0,33	2,92 ± 0,36	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 ± 12,8	70,61 ± 4,68	>0,05

В связи с тем, что в ходе исследования у трех пациентов были выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические поражения и они были направлены на реваскуляризацию, в исследовании продолжили участие 30

пациентов. В таблице 9 представлены результаты, полученные в ходе первичного анализа данных, до назначения гиполипидемической терапии.

Таблица 9. Данные, полученные в ходе анализа исходных КТ изображений у 30 пациентов.

Параметр	Показатель
Средняя протяженность стеноза, мм	14,4 [12,0; 20,4]
Степень стеноза, %	41,6 ± 10,6
Общий объем бляшки, мм ³	160,0 [117,0; 223,0]
Микрокальцинаты, %	86,0
Индекс ремоделирования	1,2 [1,0;1,4]
Кольцевидное контрастирование, %	72,1
Неровные контуры, %	79,1
Содержание включений низкой плотности в бляшке, мм ³	60,46±12,8
Содержание включений средней плотности в бляшке, мм ³	87,93±20,12
Содержание включений высокой плотности в бляшке, мм ³	40,50±8,11

Спустя 10-12 месяцев всем пациентам была выполнена повторная МСКТ КА и анализ на уровень холестерина и ЛПНП. В таблице 10 представлены данные,

полученные в ходе повторного обследования. Произведена оценка динамики показателей в сравнении с исходными.

Таблица 10. Показатели, полученные в ходе повторной МСКТ КА и измерения уровня холестерина и ЛПНП

Параметр	Исходное значение	Значение через 10-12 месяцев	P
Общий холестерин, ммоль/л	5.75 ± 0,45	4,42±0,57	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,23± 0.33	2,76 ± 0,27	>0,05
Степень стеноза, %	41,6 ± 3,16	40,65 ± 3,26	>0,05
Общий объем бляшки, мм ³	188,64± 35,8	184,96 ± 34,45	>0,05
Микрокальцинаты, %	86,0%	90%	>0,05
Индекс ремоделирования	1,25 [1,0;1,4	1,1[1,0;1,4]	>0,05
Кольцевидное контрастирование, %	69,76%	60%	>0,05
Неровные контуры, %	79,1%	65%	>0,05
Содержание включений низкой плотности в бляшке, мм ³	60,46 ± 12,87	57,06 ± 12,34	>0,05
Содержание включений средней плотности в бляшке, мм ³	87,93 ± 20,12	87,68 ± 19,38	>0,05
Содержание включений высокой плотности в бляшке, мм ³	40,50 ± 8,11	38,76 ± 6,8	>0,05

3.4 Оценка приверженности к терапии. Влияние приверженности на динамику уровня холестерина, ЛПНП и показателей коронарного атеросклероза.

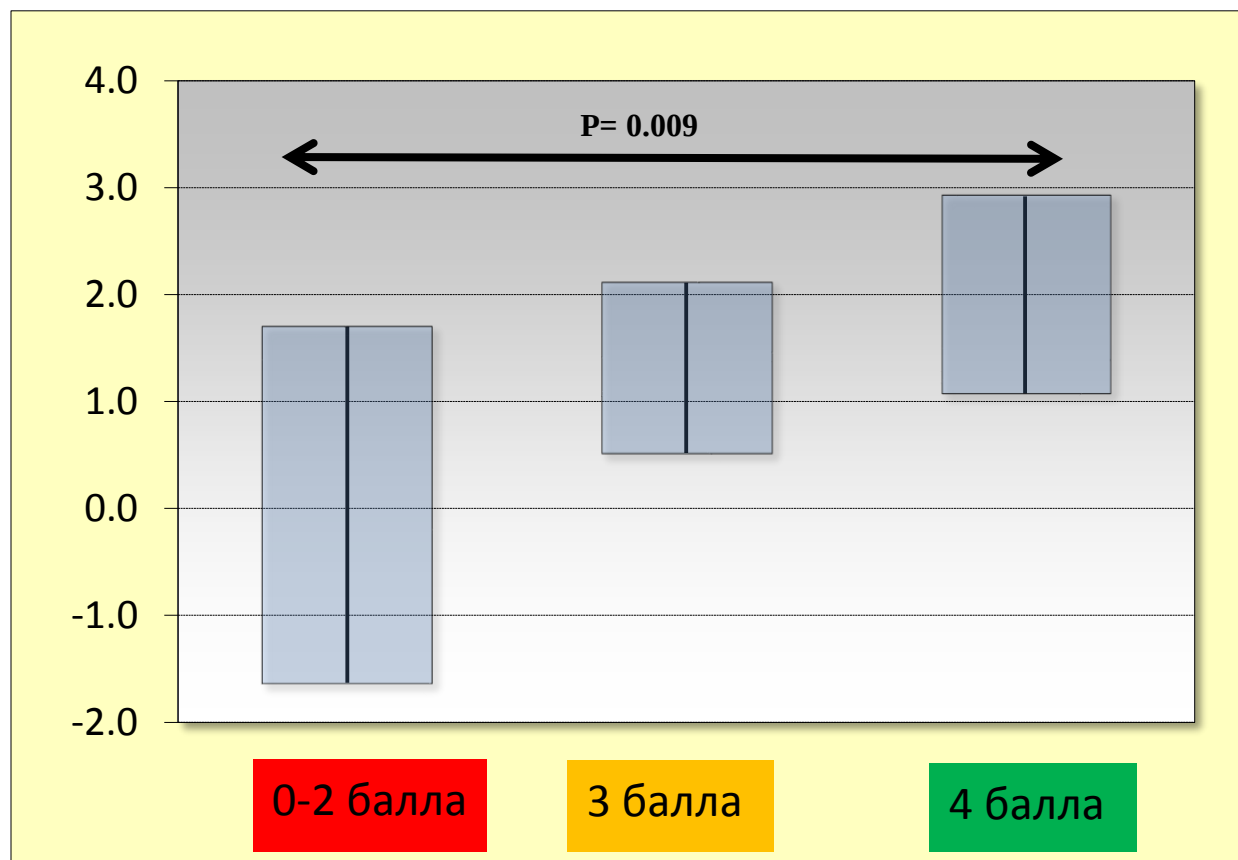
По результату опросника 4 балла набрали 44% пациентов, 3 балла - 23%, 2 балла -13%, 1 балл у 7% и 0 баллов у 13%.

Данные теста М-Г представлены в Диаграмме 1.

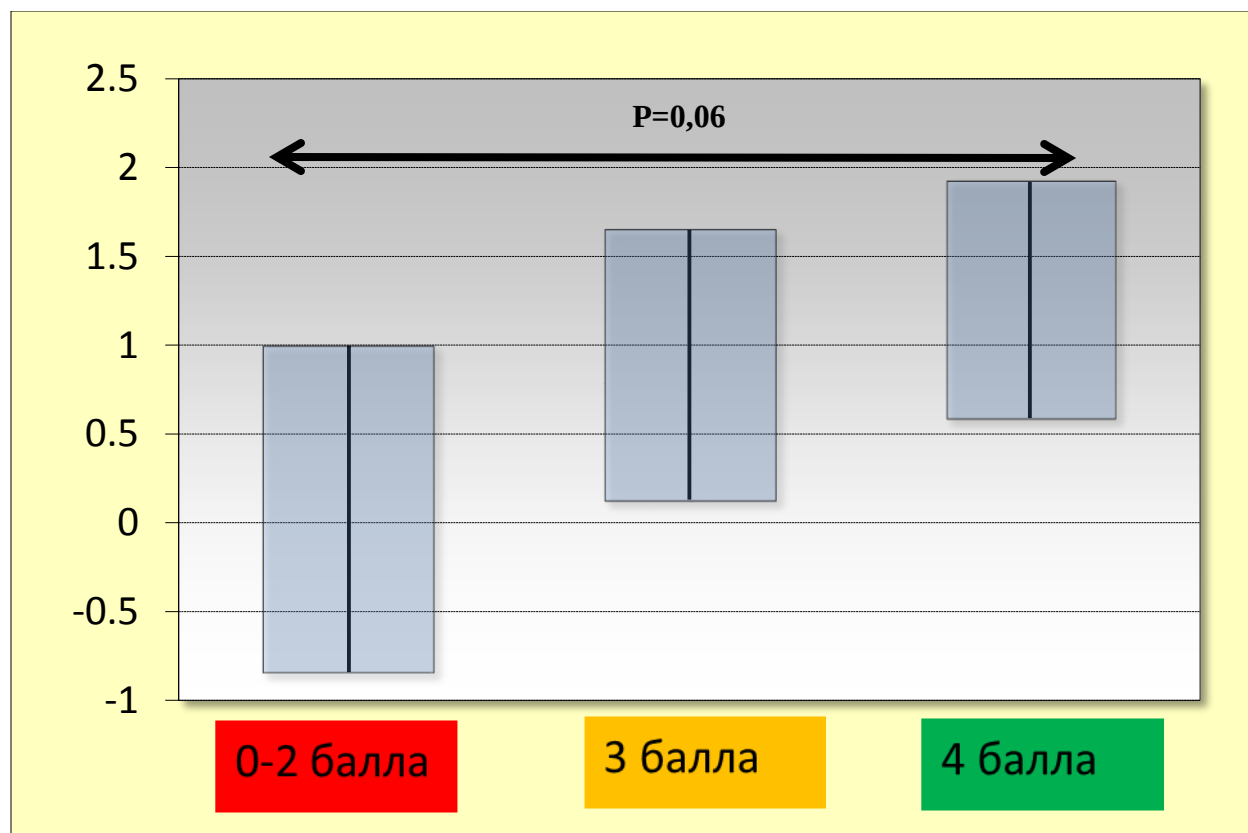


Диаг.1 Оценка приверженности к лечению через 10-12 месяцев

В дальнейшем мы разделяли пациентов на 3 группы в зависимости от приверженности к терапии: 0-2 балла (низкая приверженность) - 33%, 3 балла (средняя приверженность) - 23%, 4 балла (хорошая приверженность) - 44% пациентов. Как и ожидалось, результаты теста отражали степень снижения общего холестерина и ЛПНП. (Диаграмма 2,3)



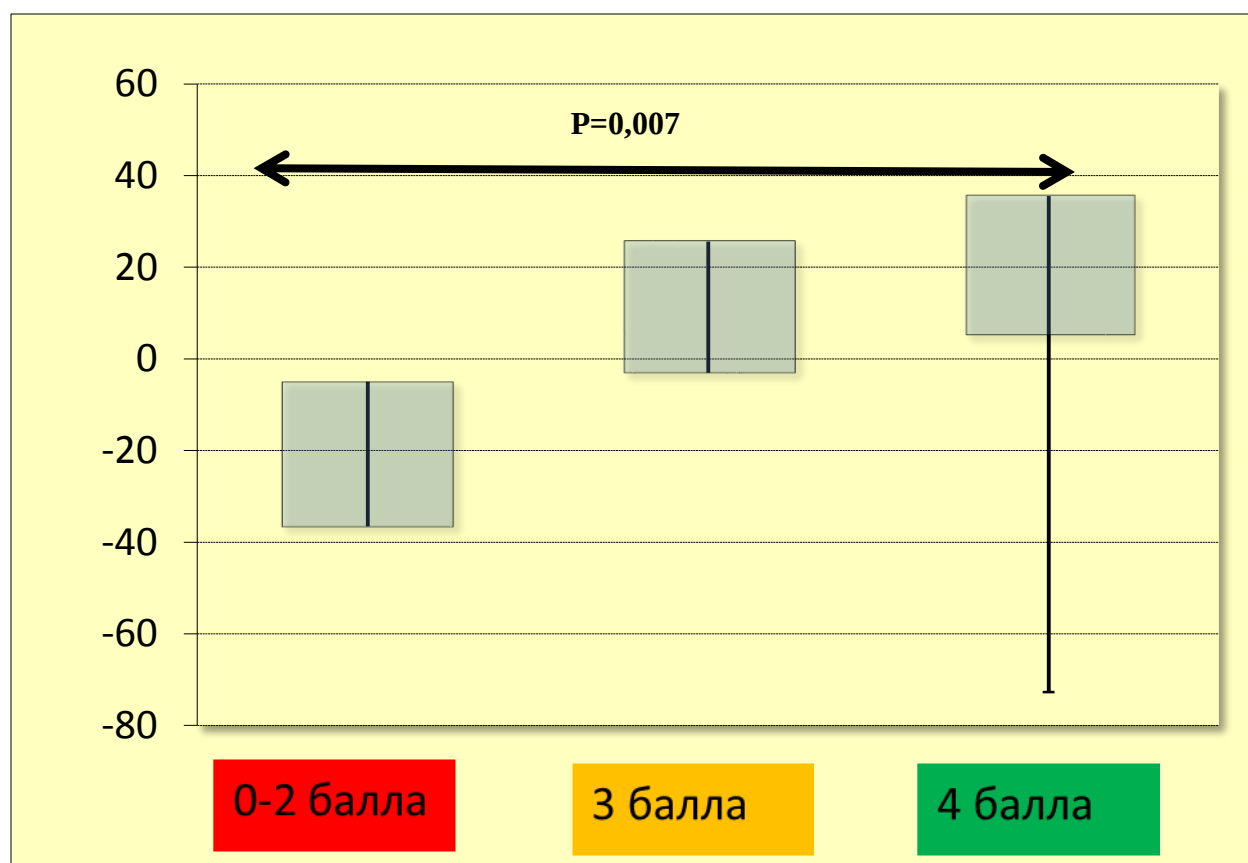
Диаг. 2. Снижение общего холестерина в крови (ммоль/л) в зависимости от результата теста М-Г



Диаг. 3. Снижение ЛПНП в крови (ммоль/л) в зависимости от результата теста М-Г

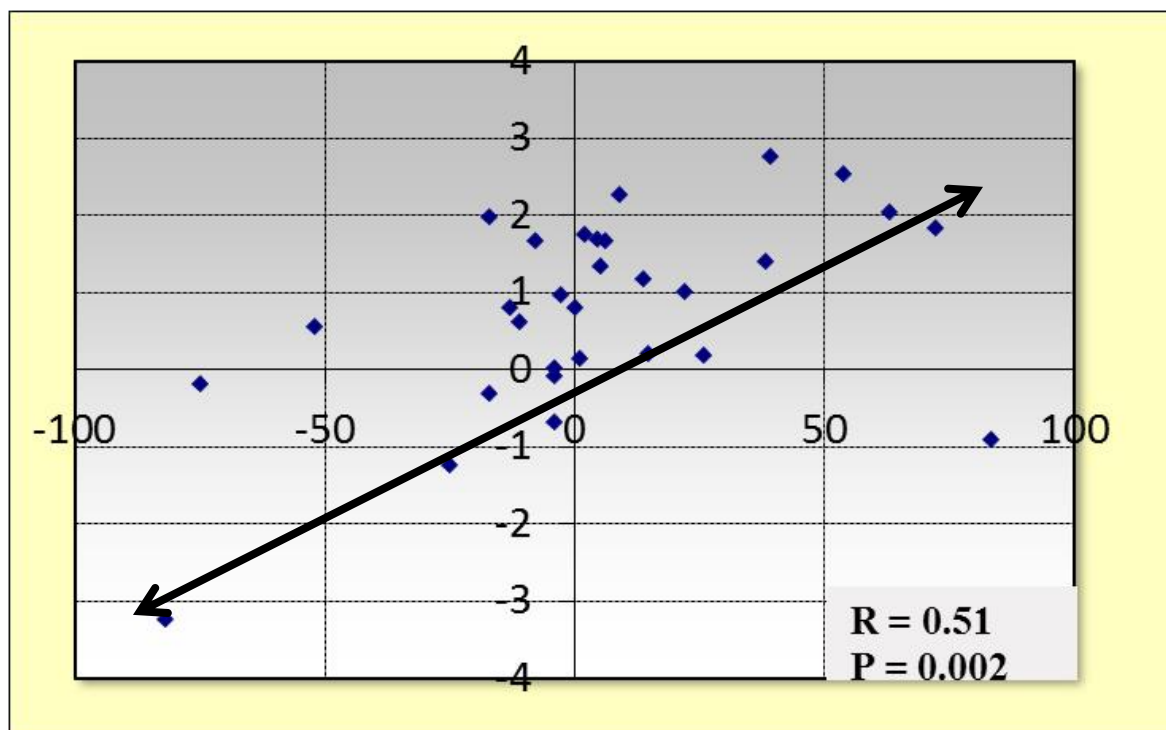
При этом в группе высокой приверженности было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина с $5,71 \pm 0,69$ до $4,15 \pm 0,60$ ммоль/л, $p=0,003$ и недостоверное снижение ЛПНП с $3,25 \pm 0,49$ до $2,73 \pm 0,49$ ммоль/л, $p=0,06$. Далее мы сопоставили динамику показателей бляшки и приверженность к терапии. Положительная динамика в группе высокой приверженности была продемонстрирована в отношении уменьшения общего объема бляшек (с $192,53 \pm 67,02$ до $175,65 \pm 63,53$ мм³ ($p < 0,05$)) и объема компонентов низкой плотности в бляшке (с $60,54 \pm 21,67$ до $51,42 \pm 19,04$ мм³

($p>0,05$)). В группе средней приверженности отмечалось незначительное уменьшение общего объёма бляшек (с $225,45 \pm 55,83$ до $219,08 \pm 59,51$ $p>0,05$)) и объёма компонентов низкой плотности в бляшке (с $70,77 \pm 27,14$ до $77,33 \pm 28,37$ мм^3). Напротив, в группе низкой приверженности отмечалось увеличение общего объёма бляшек (с $148,77 \pm 31,85$ до $169,10 \pm 34,08$ мм^3 ($p>0,05$)) и объёма компонентов низкой плотности в бляшке (с $50,86 \pm 15,30$ до $54,31 \pm 16,59$ мм^3 ($p<0,05$)). Диагр.4



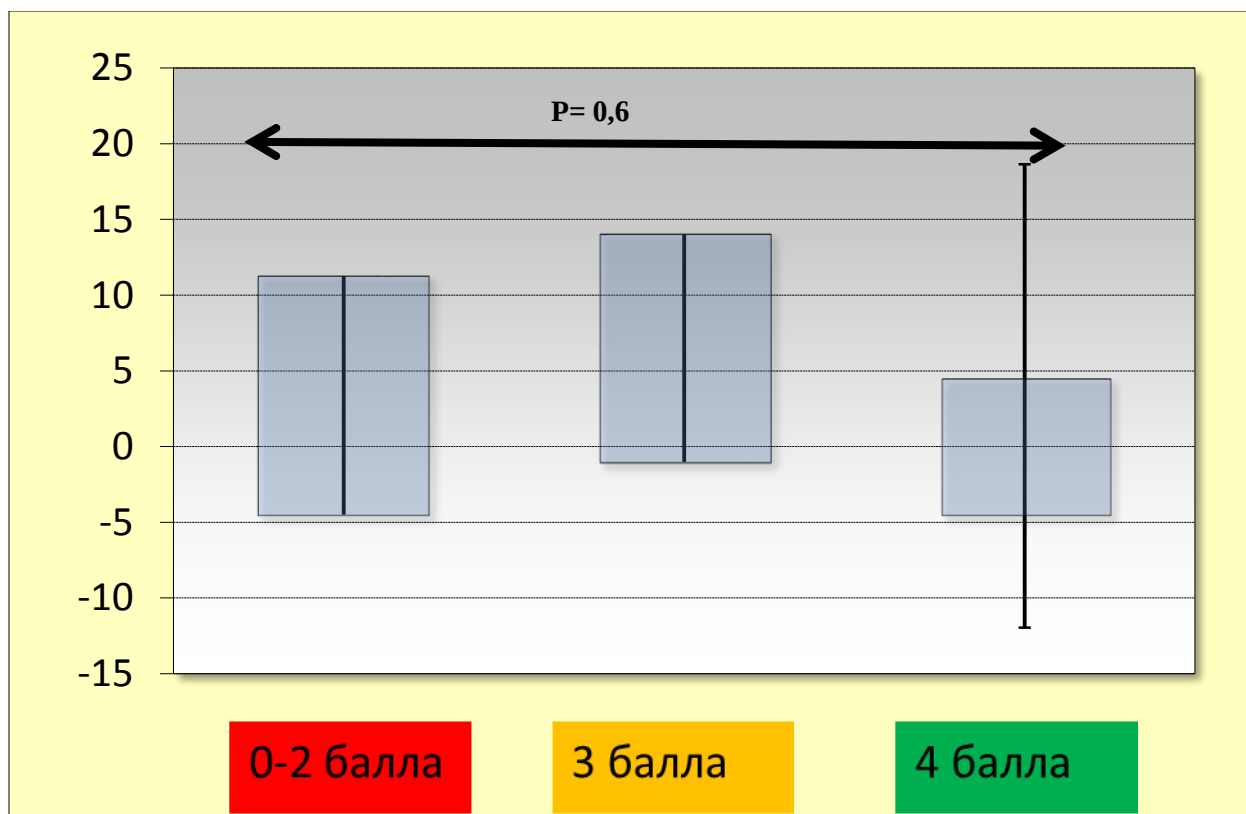
Диаг. 4. Уменьшение общего объёма бляшки

В нашем исследовании выявлена достоверная положительная корреляция между снижением уровня ЛПНП и уменьшением общего объема бляшки, диаг.5



Диаг.5. Корреляция между динамикой уровня ЛПНП (ммоль/л, по вертикали) и изменения общего объема бляшки (мм³, по горизонтали)

Изменения показателя процента стеноза значимо не различались между группами: от $52 \pm 7,12$ до $51,38 \pm 6,60\%$ ($p > 0,05$) в группе высокой приверженности, от $55,54 \pm 7,53$ до $53,54 \pm 7,58$ ($p > 0,05$) в группе средней приверженности и от $45,66 \pm 7,63$ до $49,75 \pm 6,07$ ($p > 0,05$). (Диаг.6).



Диаг.6 Динамика % стеноза

Объем компонентов средней рентгеновской плотности в бляшке в группе высокой приверженности снизился с $89,9 \pm 38,43$ до $86,84 \pm 36,75 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), а в группе средней приверженности незначительный возрос с $104,38 \pm 33,04$ до $101,79 \pm 32,36 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$). В группе низкой приверженности отмечалось увеличение объема с $69,57 \pm 14,86$ до $76,14 \pm 16,36$ ($p > 0,05$).

Объем компонентов высокой рентгеновской плотности в бляшке в группе высокой приверженности возрос с $36,69 \pm 12,30$ до $42,00 \pm 30,19 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), в группе средней приверженности объём уменьшился с $51,06 \pm 14,35$ до $47,06 \pm 7,88 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), а в группе с низкой приверженности возрос с $28,32 \pm 11,64$ до $34,59 \pm 10,74 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$).

Индекс ремоделирования значимо не изменился во всех группах: $1,26 \pm 0,15$ против $1,17 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) в группе высокой приверженности, $1,21 \pm 0,08$ против $1,13 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) в группе средней приверженности, а в группе низкой приверженности $1,37 \pm 0,13$ против $1,31 \pm 0,15$.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами проведен анализ литературных источников, в большинстве исследований, оценивалась диагностическая эффективность МСКТ у пациентов с острым коронарным синдромом. Стандартный алгоритм диагностики у пациентов низкого и среднего риска включает последовательное выполнение электрокардиографии, определение уровня биомаркеров с последующим выполнением стресс теста с целью исключения ишемического генеза болевого синдрома [83,84]. В связи с распространенностью, доступностью и низкой стоимостью, наиболее часто с данной целью используется стресс-ЭКГ, рекомендации АНА/АСС класс I B в [85]. Однако данная диагностическая методика обладает достаточно низкой чувствительностью и специфичностью, что ограничивает ее диагностическую эффективность [86]. Поиск новых неинвазивных методик с целью совершенствования процесса диагностики привел к применению МСКТ. Недавно проведенные исследования показали, что у пациентов с низким и средним риском развитию ОКС данная методика обладает высокой отрицательной предсказательной ценностью, сокращает время пребывания в стационаре и имеет более низкую стоимость в сравнении с алгоритмом, включающим применение стресс-тестов в сочетании с визуализацией [87-89]. Хотя, согласно некоторым исследованиям, изолированное применение стресс-

ЭКГ обходится дешевле алгоритма с применением МСКТ [90]. Одним из наиболее крупных рандомизированных одноцентровых исследований, сравнивших применение стресс-ЭКГ и МСКТ у пациентов с ОКС, стало ST-COMPARE. Было включено 562 пациента с низким и средним риском, поступивших с острой болью в грудной клетке и отрицательным значением первого тропонинового теста. Первичными конечными точками были диагностическая эффективность, затраты на лечение в течение 30 дней. Чувствительность и специфичность в отношении диагностики ОКС для стресс-ЭКГ составила 83% и 91%, а для МСКТ КА 100% и 94% соответственно (стенозы более 50% рассматривались как значимые). Кроме того, затраты в группе МСКТ были значительно ниже, как и продолжительность пребывания в стационаре (13.5 часов для группы МСКТ против 19.7 часов в группе стресс-ЭКГ). Следует отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий спустя 30 дней после выписки. Таким образом, можно заключить, что в данном исследовании применение МСКТ снизило продолжительность госпитализации на 35% и оказалось на 20% ниже стоимости в сравнении с нагрузочным тестом [91].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании ROMICAT-II, изучавшем диагностическую эффективность МСКТ, в качестве метода

сравнения в определенных случаях применялся стресс-ЭКГ тест. Данное исследование показало результаты, схожие с CT-COMPARE – высокую чувствительность и более скромную специфичность МСКТ [88].

Все исследования, приведенные выше, ставили своей целью оценку диагностической эффективности и перспектив применения МСКТ в качестве метода неотложной диагностики у пациентов с острым коронарным синдромом.

Нас в большей степени интересовал вопрос применения МСКТ у пациентов со стабильной стенокардией. В свете это нельзя не упомянуть о недавно опубликованном субанализе исследования PROMISE. Данное исследование является самым крупным многоцентровым рандомизированным исследованием, сравнивавшим применение нагрузочных тестов и МСКТ в группе пациентов со стабильной ИБС. В нем пациенты с болью в грудной клетке стабильного характера и средней предтестовой вероятностью ИБС были рандомизированы на группы функционального тестирования (стресс-ЭКГ, радионуклидный стресс-тест и стресс-ЭХОКГ) и анатомического тестирования – МСКТ. Общее количество пациентов составило 9102 человека. Результаты, полученные в ходе диагностики, оценивались как нормальные и мало выраженные, умеренные, выраженные изменения [91]. Первичными конечными точками были смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по

поводу нестабильной стенокардии за период наблюдения длительностью в среднем 26.1 месяц. Было показано, что в группе МСКТ (4500 пациентов) результаты тестирования, классифицированные как нормальные, наблюдались реже и частота неблагоприятных событий была ниже, чем в группе функционального тестирования (4602 пациента), (33.4% против 78.0% и 0.9% против 2.1% соответственно, $P<0.001$). Важно отметить, что в группе МСКТ 54% (74 из 135 пациентов) неблагоприятных событий произошли у пациентов, имевших анатомически незначимую ИБС со стенозами от 1 до 69%. Частота обнаружения анатомически значимых стенозов для МСКТ составила 11.9%, индуцированной ишемии миокарда для функциональных тестов – 12.7%. Оба вида находок имели схожую прогностическую значимость (отношение рисков [OR], 3.74 [95% ДИ, 2.60–5.39] и 3.47 [95% ДИ, 2.42–4.99]). В тех случаях, когда результаты тестов оценивались как мало выраженные, умеренные или выраженные изменения, отношение рисков неблагоприятных событий пропорционально возрастало в группе МСКТ в сравнении с результатами тестов, оцененных как нормальные (2.94, 7.67, 10.13; все $P<0.001$), но для соответствующих категорий функционального тестирования такого изменения не происходило (0.94 [$P=0.87$], 2.65 [$P=0.001$], 3.88 [$P<0.001$]).

Способность предсказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у МСКТ оказалась значительно выше, чем у функциональных тестов (с-индекс, 0.72 [95% ДИ, 0.68–0.76] против 0.64 [95% ДИ, 0.59–0.69]; $P=0.04$).

Также данное исследование продемонстрировало важность применения шкал стратификации риска. Авторы этой работы пришли к выводу, что если бы 2714 пациентов, имевших промежуточный риск по Фрамингемской шкале ($>10\%$) и нормальный результат функционального теста, были переклассифицированы в группу имеющих мало выраженные изменения, предсказательная способность функционального тестирования увеличилась бы до 0.69 (95% ДИ, 0.64–0.74) [92].

Данное исследование демонстрирует ряд ключевых моментов. Во-первых, более половины неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе МСКТ произошли с пациентами, не имевшими анатомически значимой ИБС (стенозы 1-69%). Данное наблюдение позволяет выделить отдельную группу пациентов, способных иметь высокие риски неблагоприятных событий при отсутствии признаков выраженного атеросклеротического поражения и признаков функциональной значимости стенозов. Полученные данные согласуются с данными многолетнего наблюдения в области интервенционной кардиологии, согласно которым по меньшей мере две трети всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий происходит в артериях,

не имеющих признаков значимого атеросклеротического поражения [93-94].

Появление настороженности как у врача, так и у пациента и выделение подобных больных в отдельную группу должно способствовать своевременному назначению соответствующей терапии с целью профилактики неблагоприятных событий и улучшения исходов.

Во-вторых, у пациентов с низкой и средней предтестовой вероятностью ИБС МСКТ продемонстрировало значительное преимущество в способности предсказывать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с функциональными стресс-тестам. В-третьих, полученные результаты напомнили нам о том, что нельзя недооценивать важность стратификации риска. Стратификационные шкалы – это недорогой и простой способ повысить диагностическую эффективность функциональных проб, тем самым в определенной степени приблизив ее к показателям эффективности МСКТ. В нашем исследовании мы сопоставили данные МСКТ и стандартный подход к диагностике ИБС в амбулаторной практике. В исследование было включено 74 пациента (62% мужчин), средний возраст составил 63.9 ± 10.4 лет. Предтестовая вероятность ИБС у включенных больных составила 43.43 ± 5.30 . Таким образом, в качестве первого диагностического теста была возможность использовать как нагрузочное тестирование, так и МСКТ. Всем включенным пациентам были проведены оба исследования. По данным

тредмил-теста результаты были положительными в 51.4%, из них по данным МСКТ в 19.15% были выявлены стенозы более 70%, в 35.3% - стенозы 50-68%. Более того, в значительном количестве случаев: у 28.6% мужчин и 46.2% женщин с типичной и 66.7% мужчин и 50.0% женщин с атипичной ангинозной симптоматикой, имеющих положительный результат тредмил-теста, по данным МСКТ не было выявлено признаков атеросклеротического поражения. У 4.05% пациентов с отрицательным результатом нагрузочного теста были выявлены признаки значимого поражения (стеноз $\geq 70\%$).

Таким образом, в представленной выборке пациентов проведение стандартного тредмил-теста обладало низкой чувствительностью и специфичностью как в выявлении значимых стенозов (76.0% и 50.9% соответственно), так и в выявлении стенозов от 50 до 69 % (40.8% и 26.3%) соответственно.

В нашем исследовании по данным МСКТ наличие гемодинамически значимых стенозов было подтверждено показателями инвазивной коронароангиографии в 19.1% случаев. В 80.9% наблюдений МСКТ позволила достоверно исключить наличие анатомически значимых стенозов, в том числе у 37(50%) пациентов с положительным результатом тредмил-теста. Таким образом, МСКТ может оптимизировать стратификацию риска развития ИБС как среди

пациентов с типичной ангинозной симптоматикой, так и с атипичными проявлениями.

Необходимость в назначении агрессивной гиполипидемической терапии практически не различалась по результатам МСКТ и показателям шкал оценки рисков SCORE и ACC/АНА, однако в 5 (7.3%) случаях, несмотря на невысокий риск, был выявлен коронарный атеросклероз, требующий лечения.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий от 2016 года, целевым уровнем ЛПНП для пациентов очень высокого риска по шкале SCORE является 1,8 ммоль/л и ниже, а для пациентов высокого риска – менее 2,6 ммоль/л. В нашем исследовании большая часть пациентов (90.9%) относилась к группе высокого риска по шкале SCORE. В связи с этим нами была выбрана высокоинтенсивная гиполипидемическая стратегия с использованием аторвастатина в дозе 40 мг в сутки, обеспечивающая снижение уровня ЛПНП на 50% и более.

Возможности МСКТ в оценке нестабильных атеросклеротических поражений.

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием является единственной широко распространенной, доступной неинвазивной методикой, позволяющей одномоментно оценивать

степень стенотического поражения и состав атеросклеротической бляшки в сосудах более 1,5 мм диаметром (где обычно и располагается большинство бляшек) [95,96]. Точность данной методики в диагностике наличия атеросклеротических поражений не уступает ВСУЗИ, отрицательная прогностическая значимость достигает 100% даже в отдаленном периоде [97-99]. Несмотря на то, что МСКТ КА не позволяет определить толщину покрышки, она может с достаточно высокой точностью диагностировать различные признаки нестабильности (были приведены выше). К примеру, обнаружить фиброатерому с тонкой покрышкой (ФАТК), особенно опасную с точки зрения возникновения эрозий и разрывов. Нам удалось найти ограниченное количество исследований, изучавших влияние терапии статинами на структуру атеросклеротической бляшки по данным МСКТ КА.

В проспективном нерандомизированном исследовании Inoue K. и соавт. [100] МСКТ КА была выполнена у 32 пациентов, после исследования 24 пациентам был назначен флувастатин в дозе 20 мг. В качестве группы контроля выступили оставшиеся 8 пациентов, отказавшиеся от приема статинов. Повторное МСКТ было выполнено через 12 месяцев. Определялись такие показатели как общий объём бляшки, объём компонентов низкой плотности в бляшке (плотность менее 30 HU т.н. low attenuation plaques - LAP), объём просвета и индекс ремоделирования.

В группе пациентов, принимавших флувастатин, общий объём бляшки и объём компонентов низкой плотности в бляшке значительно уменьшились с течением времени с $92,3 \pm 37,7$ до $76,4 \pm 26,5$ мм³, $p=0,01$ и с $4,9 \pm 7,8$ до $1,3 \pm 2,3$ мм³, $p=0,01$ соответственно. В группе пациентов, не получавших терапию, значимая положительная динамика вышеуказанных показателей отсутствовала ($94,4 \pm 21,2$ против $98,4 \pm 28,6$ мм³, $p=0,48$) и ($2,1 \pm 3,0$ против $2,3 \pm 3,6$ мм³, $p=0,91$) соответственно. Не наблюдалось значимых изменений в объёме просвета сосуда как в группе терапии ($63,9 \pm 25,3$ против $65,2 \pm 26,2$ мм³, $p=0,59$), так и в группе контроля ($80,5 \pm 20,7$ против $75,0 \pm 16,3$ мм³, $p=0,26$). Показатели динамики индекса ремоделирования тоже значимо не различались между группами ($2,4 \pm 6,8\%$ против $0,3 \pm 6,5\%$, $p=0,53$). Уменьшение общего объёма бляшек происходило в большей степени за счет снижения объёма компонентов низкой плотности в бляшке ($R=0,83$, $p=0,01$) и не коррелировало с изменениями объёма просвета сосуда ($R=0,21$, $p=0,24$) [100].

В ретроспективном исследовании Zeb I. и соавт.[101] сто пациентов без анамнеза ИБС были разделены на две группы: принимающие статины и группа контроля – 60 и 40 человек соответственно. Всем было выполнено МСКТ КА при включении в исследование и в динамике. Средний период наблюдения

составил 406 ± 92 дня. Оценивались динамика объема компонентов низкой, средней и высокой плотности в бляшке.

У пациентов, принимавших статины, наблюдалось значимое замедление прогрессирования роста бляшек ($-33,3 \text{ мм}^3 \pm 90,5$ против $31,0 \text{ мм}^3 \pm 84,5$, $p = 0,0006$). Происходило уменьшение объема компонентов средней и низкой плотности бляшек ($-47,7 \text{ мм}^3 \pm 71,9$ против $13,8 \text{ мм}^3 \pm 76,6$, $p < 0.001$) и ($-12,2 \text{ мм}^3 \pm 19,2$ против $5,9 \text{ мм}^3 \pm 23,1$, $p < 0,0001$) соответственно. При сравнении динамики индекса ремоделирования статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p = 0,25$), также как и для объема компонентов высокой плотности в бляшке ($29,3 \text{ мм}^3 \pm 67,9$ против $10,0 \text{ мм}^3 \pm 53,2$, $p = 0,133$) [101].

В 2018 году был опубликован систематический обзор и метаанализ Andelius L. И соавт.[102], в нем изучались данные двенадцати исследований с участием 792 пациентов. Пациенты были разделены на три группы: группа интенсивной липидснижающей терапии – 199 человек, группа терапии средней интенсивности – 404 человека и группа контроля – 189 человек (без терапии статинами). Средний период наблюдения составил $14,5 \pm 9,5$ месяцев. Метаанализ показал, что в группе интенсивной терапии происходило значимое уменьшение общего объема бляшки на $-20,87 \text{ мм}^3$ [95% ДИ $-31,17$,

-10.56; $p < 0,001$], в то время, как терапия средними дозами снижала данный показатель на -1,67 мм³ (95% ДИ -9,99, 6,65; $p = 0,69$). В противоположность этому, показатель общего объема бляшки в группе, не принимавшей статины, возрос на 14,96 мм³ (95% ДИ 5,28, 24,64; $p = 0,002$). Процент регрессии среднего объема был -3,6% и -0,7% в группе интенсивной и умеренной терапии соответственно. В противоположность этому, в группе контроля наблюдалось прогрессирование среднего объема на +5,8%. Терапия статинами приводила к уменьшению объема некальцинированных бляшек на -7,62 мм³ (95% ДИ -17,38, 2,13; $p = 0,124$) и снижению объема компонентов низкой плотности в бляшке на -5,84 мм³ (95% ДИ -8,02, -3,66; $p < 0,001$). Кроме того, в группах, принимавших статины, объём кальциевого компонента в бляшке возрос на 11,83 мм³ (95% ДИ 3,37, 20,29; $p = 0,006$), что согласуются с нашими данными, интенсивность сигнала от кальция увеличилась 21,99 HU (95% ДИ 9,2, 34,8; $p < 0,001$). К недостаткам проведенного метаанализа можно отнести то, что все исследования имели разный дизайн, только два исследования были рандомизированными, остальные носили наблюдательный характер, при этом 5 из них без групп контроля [102].

Роль приверженности к лечению.

Всемирная организации здравоохранения определяет термин «приверженность» как то, насколько поведение пациента соответствует

согласованным рекомендациям, данным ему лечащим врачом. При этом под термином «комплаентность» понимается то, насколько корректно пациент следует медицинским назначениям. Термин «приверженность» является предпочтительным, т.к. указывает на то, что пациент является активным участником процесса принятия решения о назначении терапии, что не наблюдается в случае с комплаентностью [103]. В Российской медицинской практике данные термины, как правило, используются как синонимы.

Приверженность к лечению является ключевым фактором, обеспечивающим эффективность терапевтической стратегии, все вышеописанные преимущества, связанные с применением статинов, сводятся на нет в случае отказа пациента от приема препаратов. Зарубежные исследования показывают, что более 50% пациентов прекращают прием статинов спустя год после начала терапии и данная цифра возрастает с течением времени [104-106]. В исследовании Jaskevicius С.А. и соавт. выявлено, что среди пациентов старше 65 лет, принимавших статины для первичной профилактики, к концу второго года терапии приверженность составила всего 25,4 %, а в группе вторичной профилактики, у пациентов с хронической ИБС и после перенесенного ОКС, – 36,1 % и 40,1 % соответственно [107]. Хотя эти данные могут и не отражать истинной картины, т.к. часть пациентов в дальнейшем возвращается к приему препаратов. Так в исследовании Brookhart М.А. 53,8%

пациентов имели как минимум один эпизод длительного отказа от терапии (не менее 90 дней) и около 60% из них в течение 2 лет возвращались к регулярному использованию статинов [108].

Низкая приверженность более характерна для молодых пациентов, пациентов женского пола и для лиц, имеющих низкий уровень доходов [109,110]. Однако молодой возраст не всегда является негативным фактором, в метаанализах Mann D.M. и соавт. и Benner J.S. и соавт. было показано, что наименьшую приверженность имеют пациенты младше 50 лет и старше 70 лет, а пик приверженности приходится на возраст с 50 до 69 лет [109,111].

В исследовании Newby L.K., где изучались пациенты с подтвержденной ИБС, было продемонстрировано, что приверженность к комплексной терапии, состоящей из β -блокаторов, аспирина и статинов, составила всего 21%, при этом приверженность к терапии конкретной группой препаратов была 46,71 и 44% соответственно [112]. Особую группу риска с точки зрения снижения приверженности представляют пациенты, страдающие сахарным диабетом, это объясняется тем, что статины могут неблагоприятно влиять на обмен глюкозы.

В исследовании Lamberts E.J. было показано, что пациенты чаще самостоятельно отменяли статины, а не гиполипидемические препараты, особенно в тех случаях, когда назначение проводилось после индуцирования противодиабетического лечения [113]. Это может быть связано с регулярным

измерением пациентами уровня гликемии. Данная несложная процедура позволяет пациенту наглядно отслеживать возникновение эффекта и повышает приверженность, чего нельзя сказать о терапии статинами.

Исследование Aubert R.E. и соавт. продемонстрировало, что приверженность к терапии в первые два года лечения может значительно снизить частоту госпитализаций и затрат на здравоохранение [114].

В нашем исследовании принимали участие пациенты из группы первичной профилактики, с впервые выявленной ИБС, без анамнеза перенесенного ИМ, 12 женщин и 18 мужчин. При этом 66,67% и 55,6% из них соответственно показали низкую приверженность к терапии. Средний возраст пациентов приверженной группы составлял $59,75 \pm 4,6$ лет против $67,6 \pm 3,11$ лет в группе низкой приверженности. Также следует отметить, что все пациенты, имевшие сахарный диабет, относились только к группе низкой приверженности к лечению.

В оценке приверженности применяются точные и приблизительные методы. К точным относится непосредственное наблюдение за приемом таблеток и измерение концентрации препарата и его метаболитов в организме пациента, данные манипуляции зачастую затратны и сложно реализуемы. К приблизительным методам относятся опросники, метод подсчета количества таблеток (т.н. pill count form), отслеживание частоты обновления рецепта и

измерение физиологических маркеров приема таблеток, в нашем случае это уровень ЛПНП. Неточные методики более просты в исполнении, однако достаточно субъективны, что может приводить к завышению значений приверженности самими пациентами. В целом общепризнанного золотого стандарта не существует, наиболее оптимальным является одновременное использование как точных, так и приблизительных методов [115,116]. В нашем исследовании использовались только неточные методы оценки приверженности: опросник М-Г и измерение уровня ЛПНП, что позволяет косвенно судить об уровне приверженности, но, несомненно, является недостатком исследования.

Выделяют три основные группы причин низкой приверженности: причины связанные с пациентом, связанные с врачом и связанные с особенностями системы здравоохранения [117]. Среди всех этих причин наибольшее значение имеют факторы, связанные с пациентом [118]. К ним относятся низкий уровень образования и, как следствие, непонимание тяжести заболевания, отсутствие понимания необходимости приема препаратов, низкий заработок, скептически настрой в отношении эффективности лечения, предшествующий негативный опыт приема лекарственных препаратов, наличие психологических проблем и/или когнитивных нарушений [116,117]. К причинам, связанным с врачом, относится недостаточное количество времени

и внимания, уделяемого на конкретного пациента, назначение препаратов без предварительного детального обсуждения и объяснения необходимости приема каждого компонента терапии, частая смена лечащего врача и, как следствие, назначение новых препаратов, назначение слишком сложных терапевтических схем (полипрагмазия). Среди причин, связанных со здравоохранением в целом, особо актуальных для России, можно выделить высокую стоимость оригинальных препаратов и трудности в обеспечении постоянного контроля состояния пациента на амбулаторном уровне. В связи с тем, что наше исследование в большей степени было ориентировано на определение динамики структуры нестабильных бляшек на фоне терапии статинами, определение причин низкой приверженности не проводилось.

ВЫВОДЫ

- 1- МСКТ является эффективным и относительно безопасным методом для оценки изменений АСБ при наблюдении, что делает возможным более широкое ее применение для исследования динамики состояния АСБ и степени стенозирования коронарного русла
- 2- Калькулятор SCORE и ACC/АНА обладают высокой чувствительностью в выявлении коронарного атеросклероза 83% и 81% соответственно. Однако в (7.3%) выявлены поражения, несмотря на низкие значения рисков
- 3- При хорошей приверженности к терапии статинами в высоких дозах в течение 10-12 месяцев отмечается достоверное снижение объема атеросклеротической бляшки, преимущественно за счет участков «низкой рентгеновской плотности»
- 4- Диагностический подход, основанный на применении МСКТ КА в качестве метода первой линии в диагностике ишемической болезни сердца, превосходит по эффективности стандартный алгоритм с применением теста с физической нагрузкой

Практические рекомендации

- 1- Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий является эффективным и относительно безопасным методом для выявления и оценки динамики изменений нестабильных атеросклеротических бляшек на фоне липидснижающей терапии.

- 2- Метод оценки динамики изменений нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов можно использовать как метод косвенной оценки приверженности к липидснижающей терапии.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АСБ - атеросклеротическая бляшка
ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
КА - коронарный атеросклероз
КАГ - коронароангиография
КИ - кальциевый индекс
КТ - компьютерная томография
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
М-Г- Морискин- Грин
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
ОКС - острый коронарный синдром
ОКТ - оптическая когерентная томография
СД – сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ФАТК - фиброатерома с тонкой капсулой
ЭКГ - электрокардиография
НУ - единицы Хаунсфильда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larose E., Yeghiazarians Y., Libby P., et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 112:2324–2331. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538942
2. Becker CR., Nikolaou K., Muders M., Babaryka G., Crispin A., Schoepf UJ., Loehrs U., Reiser MF. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 2003; 13:2094–2098. DOI: 10.1007/s00330-003-1889-5
3. Galonska M, Ducke F, Kertesz-Zborilova T, Meyer R, Guski H, Knollmann FD. Characterization of atherosclerotic plaques in human coronary arteries with 16-slice multidetector row computed tomography by analysis of attenuation profiles. *Acad Radiol* 2008; 15:222–230. DOI: 10.1016/j.acra.2007.09.007
4. Ferencik M, Chan RC, Achenbach S, et al. Arterial wall imaging: evaluation with 16-section multidetector CT in blood vessel phantoms and ex vivo coronary arteries. *Radiology* 2006; 240:708–716. <https://doi.org/10.1148/radiol.2403051204>
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92:1355–1374. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>

6. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
7. Hetterich H, Webber N, Willner M, et al. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur Radiol*. 2016 26(9):3223-33. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4143-z>
8. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478–1492. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01175-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01175-5)
9. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16:285–292
10. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol* 2002; 15:439–446. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2002.tb01087.x

11. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 suppl):C13–C18. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
12. Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, Awadallah H, Pflederer T, Schuhbäck A, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis* 2011; 215:110–115. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.006
13. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:49–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.068
14. Henzler T, Porubsky S, Kaye H, Harder N, Krissak UR, Meyer M, Sueselbeck T, Marx A, Michael H, Schoepf UJ, Schoenberg SO, Fink C. Attenuation-based characterization of coronary atherosclerotic plaque: comparison of dual source and dual energy CT with single-source CT and histopathology. *Eur J Radiol* 2011; 80:54–59. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.024
15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for

atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262–1275.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>

16. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intra plaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa035655

17. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, Biedermann BC. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110:2843–2850. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146787.16297.E8

18. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intra plaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2054–2061. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18

19. Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:548–555. DOI: 10.1097/01.mol.0000245261.71129.f0

20. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR* 2008; 29:875–882. DOI: 10.3174/ajnr.A0950

21. Coombs BD, Rapp JH, Ursell PC, Reilly LM, Saloner D. Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation. *Stroke* 2001; 32:2516–2521. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098663>
22. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR Jr, Schwartz RS, Lerman A. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998; 101:1551–1556. DOI: 10.1172/JCI1568
23. Sirol M, Moreno PR, Purushothaman KR, et al. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-Enhanced MRI: implications for plaque vulnerability. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:391–396. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.801712
24. Staub D, Schinkel AF, Coll B, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:761–771. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.02.007
25. Barysheva NA, Merkulova IN, Shabanova MS, et al. Assessment of Coronary Plaques in Patients with Acute Coronary Syndrome without Persistent ST-Segment Elevation. *Kardiologiia* 2015; 55(8):5-11. Russian (Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шабанова М.С. и др. Оценка состояния АСБ у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология* 2015; 55(8):5-11) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.5-1>

26. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics, 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
27. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108:1664–1672. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
28. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354–1363. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.7.1354>
29. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: task force 2—what is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1874–1886. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00359-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00359-0)
30. Ternovoy S.K., Veselova T.N. MDCT in detection of unstable coronary plaques. *REJR* 2014; 4 №1: 7-13. Russian (Терновой С.К., Веселова Т.Н. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии) *REJR* 2014; 4 №1: 7-13

31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371–1375. DOI: 10.1056/NEJM198705283162204
32. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, Rioufol G, Kotys MS, Elagha A, Pettigrew RI. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H717–H727. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2008
33. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101:598–603. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.6.598>
34. Gauss S, Achenbach S, Pflederer T, Schuhbäck A, Daniel WG, Marwan M. Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Heart* 2011; 97:991–997. DOI: 10.1136/hrt.2011.223024
35. Higashi M. Noninvasive assessment of coronary plaque using multidetector row computed tomography: does MDCT accurately estimate plaque vulnerability? (Con). *Circ J* 2011; 75:1522–1528. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0313>

36. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS™: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. J Am Coll Radiol 2016 13(12):1458-1466.e9. doi: 10.1016/j.jacr.2016.04.024.
37. Zhonghua Sun and Lei Xu Coronary CT Angiography in the Quantitative Assessment of Coronary Plaques. Biomed Res Int 2014; 2014:346380. doi: 10.1155/2014/346380.
38. van Velzen JE, de Graaf FR, de Graaf MA, et al. Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. J Nucl Cardiol 2011; 18:893–903. DOI: 10.1007/s12350-011-9428-2
39. Ternovoy S.K., Shabanova M.S., Gaman S.A., Merkulova I.N., Shariya M.A. role of computed tomography in detection of vulnerable coronary plaques in comparison with intravascular ultrasound. Rejr 2016; 6 (3):68-79. Doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68-79. Russian (Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабильных АСБ коронарных артерий: сопоставление

результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования) Rejr 2016; 6 (3):68-79.

40. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2:1412–1419. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.012

41. Kashiwagi M, Tanaka A, Shimada K, et al. Distribution, frequency and clinical implications of napkin-ring sign assessed by multidetector computed tomography. J Cardiology 2013; 61: 399–403. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.01.004

42. Seifarth H, Schlett CL, Nakano M, et al. Histopathological correlates of the napkin-ring sign plaque in coronary CT angiography. Atherosclerosis 2012; 224 (1): 90–96. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.021

43. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H. The Napkin-Ring Sign: CT Signature of High-Risk Coronary Plaques? JACC: Cardiovascular Imaging 2010; 3 (4): 440–4. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.02.003

44. Veselova T.N., I.N. Merkulova. N.A. Barysheva. S.K. Ternovoy, M.A. Shariya, M.Ya. Ruda. Comparison of characteristics of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease: data of multispiral computed tomography. Kardiologiya. 2013;53(12):14-20. Russian (Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Руда М.Я. Сравнение особенностей АСБ в коронарных артериях у больных с острым

коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии). Кардиология 2013;53(12):14-20

45. Thilo C, Gebregziabher M, Mayer FB, Zwerner PL, Costello P, Schoepf UJ. Correlation of regional distribution and morphological pattern of calcification at CT coronary artery calcium scoring with non-calcified plaque formation and stenosis. Eur Radiol 2010; 20:855–861. DOI: 10.1007/s00330-009-1630-0

46. Xu Y, Mintz GS, Tam A, et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). Circulation 2012; 126:537–545. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055004

47. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.8.1051>

48. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. Herz 2001; 26:239–244

49. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352:1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430

50. Boogers MJ, Broersen A, van Velzen JE, et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012; 33:1007–1016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr465
51. Leschka S, Seitun S, Dettmer M, et al. Ex vivo evaluation of coronary atherosclerotic plaques: characterization with dual-source CT in comparison with histopathology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010; 4:301–308. DOI: 10.1016/j.jcct.2010.05.016
52. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1430–1435. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01115-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01115-9)
53. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109:14–17. DOI: 10.1161/01.CIR.0000111517.69230.0F
54. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary

syndrome and stable lesions instable angina by multidetector computed tomography.

J Am Coll Cardiol 2006; 47:1655–1662. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.041

55. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007; 50:319–326. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.044

56. Becker CR1, Nikolaou K, Muders M, et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. Eur Radiol 2003; 13:2094–2098. DOI: 10.1007/s00330-003-1889-5

57. Galonska M, Ducke F, Kertesz-Zborilova T, Meyer R, Guski H, Knollmann FD. Characterization of atherosclerotic plaques in human coronary arteries with 16-slice multidetector row computed tomography by analysis of attenuation profiles. Acad Radiol 2008; 15:222–230. DOI: 10.1016/j.acra.2007.09.007

58. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. J Comput Assist Tomogr 2004; 28:449–454

59. Gao D, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011; 219:603–609. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.022

60. Leber AW, Becker A, Knez A, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:672–677. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.058
61. Pohle K, Achenbach S, Macneill B, et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis* 2007; 190:174–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.013
62. Achenbach S. Can CT detect the vulnerable coronary plaque? *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24:311–312. DOI: 10.1007/s10554-007-9281-1
63. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
64. Chou R., Dana T., Blazina I., Daeges M., Jeanne T.L. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 316(19):2008-2024. doi: 10.1001/jama.2015.15629.
65. Reiner Z., Catapano A.L., Backer G. D., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J (2011); 32:1769–1818.
doi:10.1093/eurheartj/ehr158.

66. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219.

67. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33(13):1635-701.DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092

68. Conroy RM, et al. (ИЮНЬ 2003). «SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.». Eur Heart J 24 (11): 987-1003

69. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67-74.
- 70 Kalashnikova MF, Bondarev IB, Lihodey NV. Adherence to treatment with type 2 diabetes: the definition, the modern methods of assessing patient treatment. *Lechashchiy Vrach* 2015; 3: 27-33. In Russian (Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий Врач* 2015; 3: 27-33).
- 71 Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP et al. Adherence to treatment, prior hospitalization for patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist* 2012; 2: 45-53. In Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист* 2012; 2: 45-53).
72. Aroney CN, Dunlevie HL, Bett JH. Use of an accelerated chest pain assessment rotocol in patients at intermediate risk of adverse cardiac events. *Med. J. Aust.* 2003; 178 (8): 370-374
73. Parsonage WA, Cullen L, Younger JF. The approach to patients with possible cardiac chest pain. *Med. J. Aust.* 2013; 199 (1): 30-34. DOI:10.5694/mja12.11171

74. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989 ;80(1):87-98.
75. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou E.T., Woodard P.K., Nagurney J.T. et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain (ROMICAT-II). *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:299-308. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.068
76. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller ChD, Entrikin DW et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366:1393-1403. DOI: 10.1056/NEJMoa1201163
77. Branch KR, Bresnahan BW, Veenstra DL, Shuman WP, Weintraub WS, Busey JM et al. Economic outcome of cardiac CT- based evaluation and standard of care for suspected acute coronary syndrome in the emergency department: a decision analytic model. *Acad. Radiol.* 2012;19(3):265-73.DOI:10.1016/j.acra.2011.10.029.
78. Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansena M, Pincus M, Chan J, Walters DL et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG — A randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *Int J Cardiol.* 2014; 177(3):867-73. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.10.090

79. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE Trial. *Circulation*. 2017;135(24):2320-2332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360
80. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
81. Kern MJ, Meier B. Evaluation of the culprit plaque and the physiological significance of coronary atherosclerotic narrowings. *Circulation*. 2001;103:3142-3149.
82. Mancini GB, Hartigan PM, Bates ER, et al. Angiographic disease progression and residual risk of cardiovascular events while on optimal medical therapy: observations from the COURAGE Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:545-552. doi: 10.1161/circinterventions.110.960062
83. Aroney CN, Dunlevie HL, Bett JH. Use of an accelerated chest pain assessment protocol in patients at intermediate risk of adverse cardiac events. *Med. J. Aust*. 2003; 178 (8): 370-374
84. Parsonage WA, Cullen L, Younger JF. The approach to patients with possible cardiac chest pain. *Med. J. Aust*. 2013; 199 (1): 30-34. DOI:10.5694/mja12.11171
85. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol. 2002 ;40(8):1531-40. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2006;48(8):1731.

86. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 1989 ;80(1):87-98.

87. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou E.T., Woodard P.K., Nagurney J.T. et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain (ROMICAT-II). N. Engl. J. Med. 2012; 367:299-308. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.068

88. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller ChD, Entrikin DW et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. N Engl J Med 2012; 366:1393-1403. DOI: 10.1056/NEJMoa1201163

89. Branch KR, Bresnahan BW, Veenstra DL, Shuman WP, Weintraub WS, Busey JM et al. Economic outcome of cardiac CT- based evaluation and standard of care for suspected acute coronary syndrome in the emergency department: a decision analytic model. Acad. Radiol. 2012;19(3):265-73.DOI:10.1016/j.acra.2011.10.029.

90. Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansena M, Pincus M, Chan J, Walters DL et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG — A

randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *Int J Cardiol.* 2014; 177(3):867-73.

DOI:10.1016/j.ijcard.2014.10.090

91. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE Trial. *Circulation.* 2017;135(24):2320-2332.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360

92. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-671.

93. Kern MJ, Meier B. Evaluation of the culprit plaque and the physiological significance of coronary atherosclerotic narrowings. *Circulation.* 2001;103:3142-3149.

94. Mancini GB, Hartigan PM, Bates ER, et al. Angiographic disease progression and residual risk of cardiovascular events while on optimal medical therapy: observations from the COURAGE Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:545-552.

DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960062

95. Rodriguez-Granillo G.A., Carrascosa P., Bruining N., Waksman R., Garcia-Garcia H.M. Defining the non-vulnerable and vulnerable patients with computed tomography coronary angiography: evaluation of atherosclerotic plaque burden and

- composition. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:481–491. doi: 10.1093/ehjci/jew012.
96. Wang J.C., Normand S.L., Mauri L., Kuntz R.E. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004;110:278–284. doi: 10.1161/01.CIR.0000135468.67850.F4
97. Voros S., Rinehart S., Qian Z., et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:537–548. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.006.
98. Andreini D., Pontone G., Mushtaq S., et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:690–701. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.03.009.
99. Motoyama S., Ito H., Sarai M. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337–346. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.069.
100. Inoue K., Motoyama S., Sarai M., et al. Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(7):691-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.04.011.

101. Zeb I., Li D., Nasir K., et al. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - a serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis* 2013;231(2):198-204.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.019.
102. Andelius L., Mortensen M.B., Nørgaard B.L., Abdulla J. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 0:1-9. doi: 10.1093/ehjci/jeu012.
103. Maningat P., Gordon B.R. Breslow J.L. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:291. doi: 10.1007/s11883-012-0291-7.
104. Mann D.M., Woodward M., Muntner P., Falzon L., Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44(9):1410–21. doi: 10.1345/aph.1P150.
105. Benner J.S., Glynn R.J., Mogun H., et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455–61.
106. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–3421.

107. Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288(4):462–7.
108. Brookhart M.A., Patrick A.R., Schneeweiss S. et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med* 2007;167(8):847–52. doi:10.1001/archinte.167.8.847.
109. Mann D.M., Woodward M., Muntner P., Falzon L., Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44(9):1410–21. doi: 10.1345/aph.1P150.
110. Ma J., Sehgal N.L., Ayanian J.Z., Stafford R.S. National trends in statin use by coronary heart disease risk category. *PLoS Med* 2005;2(5):e123. doi: 10.1371/journal.pmed.0020123
111. Benner J.S., Glynn R.J., Mogun H., et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):455–61.
112. Newby L.K., La Pointe N.M., Chen A.Y., et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113(2):203–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.505636.

113. Lamberts E.J., Nijpels G., Welschen L.M, et al. Discontinuation of statins among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(3):241–5. doi: 10.1002/dmrr.1293.
114. Aubert R.E., Yao J., Xia F., Garavaglia S.B. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;16(6):459–66.
115. Bell K.J., Kirby A., Hayen A., Irwig L., Glasziou P. Monitoring adherence to drug treatment by using change in cholesterol concentration: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2011;342:d12. doi: 10.1136/bmj.d12.
116. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487–97. doi: 10.1056/NEJMr050100.
117. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):304–14. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
118. Chan D.C., Shrank W.H., Cutler D., et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care* 2010;48(3):196–202. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181c132ad.