

ДИАГНОСТИКА НЕОБСТРУКТИВНОГО КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У МУЖЧИН С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИШЕМИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**Е.И. Ярославская, В.А. Кузнецов, Е.А. Горбатенко***Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111*

Цель: разработать способ диагностики необструктивного коронарного атеросклероза (НКА) у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). **Материал и методы.** Из 17 784 лиц регистра коронарной ангиографии (КАГ) были отобраны мужчины с гемодинамически незначимыми ($\leq 30\%$ просвета как минимум одной коронарной артерии и более) коронарными стенозами или неизменными коронарными артериями, без острого или перенесенного инфаркта миокарда, прогрессирующей или впервые возникшей стенокардии, врожденных и приобретенных пороков сердца. Отобранные 1957 мужчин были разделены на две группы – обучающую, по данным которой строилась модель (1389 пациентов), и тестовую, на которой была проверена точность модели (568 пациентов). Обучающую группу разделили на подгруппы: 1085 пациентов с неизменными коронарными артериями и 304 пациента с НКА (неровностями внутренних контуров коронарных артерий или стенозами до 30 % просвета артерии). **Результаты.** Пациенты с НКА были старше пациентов с неизменными коронарными артериями, у них чаще диагностировали артериальную гипертонию (АГ), II–III класс недостаточности кровообращения по классификации NYHA и стенокардию напряжения. Индекс атерогенности, эхокардиографически определенные индексы диаметра корня аорты и массы миокарда левого желудочка в этой группе были выше, признаки атеросклероза восходящего отдела аорты выявляли чаще. При отборе скоринговых переменных использовали значения коэффициента Крамера и показатель информационного значения – IV. Количественные переменные были переведены в категориальные с помощью биннинга. В модель логистической регрессии, построенную по значениям WoE с использованием алгоритмов пошагового отбора, вошли независимые переменные со средней и высокой прогностической способностью: возраст, индекс атерогенности, АГ, эхокардиографические признаки атеросклероза восходящего отдела аорты. Посредством перевода коэффициентов полученного уравнения логистической регрессии в баллы была разработана скоринговая модель для оценки вероятности НКА у мужчин. По результатам ROC-анализа специфичность модели в обучающей группе составила 67 %, чувствительность – 65 %, площадь под ROC-кривой – 0,711; в тестовой группе эти показатели составили 68 %, 63 % и 0,687 соответственно. **Заключение.** Разработанный способ с использованием данных о возрасте, индексе атерогенности, наличии АГ и эхокардиографических признаках атеросклероза восходящего отдела аорты позволяет подтвердить у мужчин с подозрением на ИБС наличие НКА до проведения КАГ.

Ключевые слова: мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца, гемодинамически незначимый коронарный атеросклероз.

До сих пор «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) считается выявление гемодинамически значимых коро-

нарных стенозов при коронарной ангиографии (КАГ). Однако еще в 1988 г. W.C. Little et al. продемонстрировали, что более двух третей всех

Ярославская Елена Ильинична – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач отделения функциональной диагностики и ультразвуковых методов исследования; e-mail: yaroslavskaya@gmail.com

Кузнецов Вадим Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, рук. лаборатории инструментальной диагностики, зав. научным отделом инструментальных методов исследования, e-mail: kuznets@cardio.tmn.ru

Горбатенко Елена Александровна – лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, e-mail: elena@cardio.tmn.ru

острых инфарктов миокарда случается из-за разрыва бляшек, компретировавших просвет коронарной артерии до развития инфаркта лишь незначительно. Коронарная ангиография на этой стадии позволяет выявить лишь гемодинамически незначимые изменения коронарных артерий [1]. На ранней стадии формирования атеросклеротической бляшки она распространяется не внутрь просвета артерии, а наружу (эксцентрическое ремоделирование) до тех пор, пока не исчерпаются компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не начнется концентрическое ремоделирование – прогрессирующее сужение ее просвета. Именно при переходе эксцентрического ремоделирования в концентрическое бляшка становится нестабильной, что ведет к развитию большинства осложнений атеросклероза [2].

Роль КАГ в диагностике ИБС сегодня бесспорна, зачастую она является начальным звеном диагностического процесса. Это оправдано при наличии у пациента типичной стенокардии напряжения, поскольку она считается высокоспецифичным маркером коронарной обструкции, а значит, диагностическая КАГ имеет большую вероятность закончиться лечебным вмешательством. Но не стоит забывать о том, что КАГ сопутствует риск осложнений, наиболее опасным из которых является развитие острого коронарного синдрома. При этом значительная часть пациентов, подвергшихся КАГ (до 50 %), в дальнейшем не нуждается ни в ангиопластике, ни в аортокоронарном шунтировании [3]. Поэтому диагностическая КАГ не должна быть первой линией диагностики ИБС, следует оптимизировать отбор пациентов для этого вмешательства.

Цель исследования – разработать способ диагностики необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 17 784 лиц, включенных в регистр коронарной ангиографии [4], прошедших с 1995 по 2016 г. в Тюменском кардиологическом центре комплексное клиничко-инструментальное обследование, отобраны мужчины с гемодинамически незначимыми коронарными стенозами ($\leq 30\%$ просвета как минимум одной коронарной артерии) или неизменными коронарными артериями, с удовлетворительным качеством визуализации при эхокардиографии, без острого или перенесенного инфаркта миокарда, прогрессирующей или впервые возникшей стенокардии, врожденных и приобретенных пороков сердца. Лиц с коронарными стенозами от 30 до 50 % просвета сосуда в исследование также не включали для более четкого разделения групп и выделения

именно ранней стадии коронарного атеросклероза. В анализ вошли данные 1957 мужчин либо с кардиалгией, требующей уточнения диагноза, либо с типичной стенокардией, направленных для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Все пациенты прошли клиническое, эхокардиографическое обследование, селективную КАГ по методу Judkins (1967 г.) (ангиографические комплексы «Diagnost ARC А», «Poly Diagnost С», «Integris Allura» (Phillips, Голландия)). Оценка массы тела проводилась по индексу Кетле, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах, оценивался с использованием критериев Международной группы по ожирению (IOTF WHO): нормальным считалось значение $< 0,25$, избыточным – от $0,25$ до $0,29$, ожирением – $> 0,30$. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле: $0,007184 \times \text{ВЕС}^{0,425} \times \text{РОСТ}^{0,725}$. Лабораторные биохимические исследования выполнены в лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, сертифицированной в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) (номер в реестре ФСВОК: 04988/12-01). Исследовали уровни содержания в плазме крови натощак глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. Эхокардиографию проводили с использованием стационарных ультразвуковых аппаратов Imagepoint NX, Agilente Technologies (Phillips, США); Vivid 3, 4, 7 Systems (Vingmed-General Electric – Horten, Норвегия), мультисекторными датчиками 2,5–5,0 МГц. Стандартная глубина сканирования составляла 16 см, в качестве контактной среды использовали ультразвуковой гель «Медиагель». Применяли парастернальный доступ (изображение левого желудочка (ЛЖ) по длинной и короткой осям на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, на уровне верхушки ЛЖ и изображение аортального клапана по короткой оси); апикальный доступ с использованием четырех-, пяти-, двух- и трехкамерной позиций. Эхокардиографические синдромы диагностировали согласно стандартным критериям, фракцию выброса ЛЖ определяли методом Симпсона, гипертрофию миокарда ЛЖ оценивали по индексу его массы, размер левого предсердия – по индексу его переднезаднего размера [5, 6]. Признаки атеросклеротического поражения восходящего отдела аорты определяли при наличии неравномерного утолщения ее интимы до 2 мм и более с усилением эхогенности [7] (рис. 1). Линейные эхокардиографические

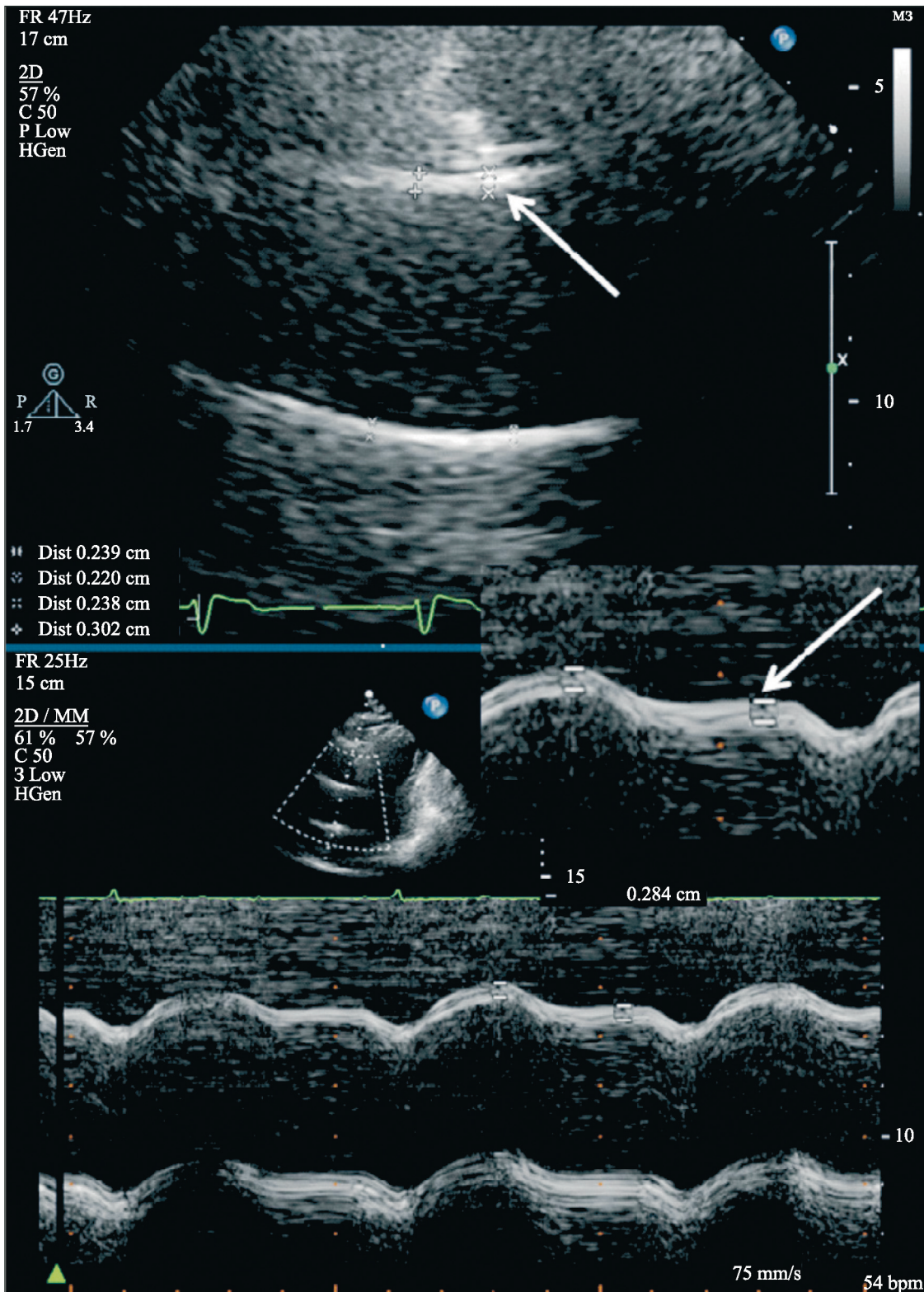


Рис. 1. Эхокардиограмма пациента с атеросклерозом восходящего отдела аорты, парастеральный доступ, позиция по длинной оси ЛЖ. Вверху — изображение в В-режиме, внизу — в М-режиме. Крупно: визуализирован срез передней стенки восходящего отдела аорты. Отмечается неравномерное утолщение стенки аорты от 2,2 до 3,38 мм с усилением ее эхогенности — признаки атеросклеротического поражения аорты

показатели и массу миокарда, рассчитанную по формуле Devereux [8], индексировали к площади поверхности тела. Верификация диагноза АГ осуществлялась на основе действующих рекомендаций [9].

В соответствии с правилами построения скоринговой модели отобранные мужчины с помощью генератора случайных чисел были разделены на две группы – обучающую, по данным которой непосредственно строилась модель (1389 пациентов – 71 % от исходного объема выборки), и тестовую, на которой была проверена точность предсказания модели (568 пациентов – 29 % от исходного объема выборки) [10]. Далее обучающая группа была разделена на подгруппы в зависимости от результатов КАГ: 1085 пациентов с неизменными коронарными артериями; 304 пациента с необструктивным коронарным атеросклерозом (неровностями внутренних контуров коронарных артерий или стенозами до 30 % просвета).

Клинико-функциональные параметры мужчин сравнивали между подгруппами в зависимости от наличия или отсутствия изменений коронарных артерий. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ (IBM SPSS Statistics 21, STATISTICA 10). Показатели представляли в виде $M \pm SD$. Количественные данные при их нормальном распределении сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, сравнение качественных параметров, а также количественных показателей при ненормальном распределении проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Значение $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое. Для оценки точности прогноза необструктивного коронарного атеросклероза использовали ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности разработанной модели.

При отборе скоринговых переменных использовали значения коэффициента Крамера и показатель информационного значения – IV. Все имеющиеся количественные переменные были переведены в категориальные с помощью процедуры биннинга. Первоначально количественная переменная разбивалась на основе равных процентилей на несколько групп. Затем в каждой группе считался показатель веса категорий предиктора WOE. Веса категорий предиктора помогают найти по переменной «границы чувствительности» к появлению события риска и провести категоризацию оптимальным образом. Показатель WoE (Weight of Evidence) также рас-

считывался для всех градаций категориальных переменных. Далее по значениям WoE строили модель логистической регрессии с использованием алгоритмов пошагового отбора переменных. При отборе переменных учитывали независимость между объясняющими переменными, итоговую прогностическую способность модели, а также интерпретируемость получаемых коэффициентов при значимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленной задачи мы использовали скоринговую модель и на ее основе разработали скоринговую карту. Для проведения предварительного анализа взаимосвязи скоринговых переменных и наличия необструктивного коронарного атеросклероза в исходную совокупность переменных были включены признаки, различающие обе группы больных. В их число вошли: возраст, индекс массы тела, индекс атерогенности, уровень глюкозы плазмы крови натощак, наличие АГ с учетом степени и риска, признаков хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, эхокардиографических признаков атеросклероза восходящего отдела аорты и дилатации ЛЖ, эхокардиографические индексы массы миокарда ЛЖ, диаметра корня аорты, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (табл. 1 и 2).

В окончательную модель логистической регрессии были включены следующие независимые переменные со средней и высокой прогностической способностью: возраст, индекс атерогенности, АГ, эхокардиографические признаки атеросклероза восходящего отдела аорты. Уравнение полученной линейной функции выражается формулой:

$$F = 1,1181 + 0,0078 \times \text{ВОЗРАСТ} + 0,0067 \times \text{АГ} + 0,0068 \times \text{С} + 0,0113 \times \text{ИА},$$

где переменная АГ – артериальная гипертония; переменная С – признаки атеросклероза восходящего отдела аорты; переменная ИА – индекс атерогенности.

К полученной линейной функции было применено логит-преобразование:

$$P = 1/(1 + e^{-F}),$$

где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие (выявление необструктивного коронарного атеросклероза); e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Заключительным этапом разработки скоринговой модели стал перевод коэффициентов полученного уравнения логистической регрессии в

Сравнительная характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей мужчин с подозрением на ИБС в зависимости от наличия гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза

| Показатель | | Мужчины с неизмененными коронарными артериями (n = 1085) | Мужчины с необструктивным коронарным атеросклерозом (n = 304) | p |
|--|--------|--|---|--------|
| Возраст, лет | | 49,8 ± 8,1 | 55,5 ± 7,8 | <0,001 |
| Курение, % | | 47,1 | 48,6 | 0,267 |
| Употребление алкоголя, % | | 29,1 | 24,1 | 0,122 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | | 30,0 ± 5,1 | 30,6 ± 5,0 | 0,071 |
| Ожирение, % | | 45,5 | 51,2 | 0,243 |
| Артериальная гипертензия, % | | 74,0 | 91,1 | <0,001 |
| Степень артериальной гипертензии, % | I–II | 56,5 | 44,9 | <0,001 |
| | III | 43,6 | 55,1 | <0,001 |
| | IV | 8,1 | 12,5 | <0,001 |
| Риск артериальной гипертензии, % | I–III | 38,1 | 12,5 | <0,001 |
| | IV | 68,1 | 87,5 | <0,001 |
| | | 6,6 | 10,5 | 0,020 |
| Сахарный диабет, % | | 49,6 | 30,2 | 0,001 |
| | | 49,2 | 69,4 | 0,001 |
| Класс недостаточности кровообращения по классификации NYHA | I | 29,7 | 59,9 | <0,001 |
| | II–III | 87,6 | 91,9 | 0,058 |
| Стенокардия напряжения, % | | 5,23 ± 1,12 | 5,24 ± 1,12 | 0,876 |
| Дислипидемия, % | | 1,18 ± 0,31 | 1,15 ± 0,34 | 0,125 |
| Общий холестерин, ммоль/л | | 3,26 ± 0,97 | 3,26 ± 1,03 | 0,831 |
| Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л | | 1,78 ± 1,10 | 1,79 ± 1,04 | 0,886 |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л | | 5,41 ± 1,27 | 5,64 ± 1,58 | 0,051 |
| Триглицериды, ммоль/л | | 4,13 ± 1,28 | 4,44 ± 1,51 | 0,014 |
| Уровень глюкозы плазмы крови натощак, ммоль/л | | | | |
| Индекс атерогенности | | | | |

Примечание. p – уровень значимости различий между группами пациентов; $M \pm SD$ – среднее ± среднее квадратичное отклонение; I–III – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

скоринговые баллы (табл. 3). Для расчета итогового скорингового балла необходимо сложить баллы по каждой независимой переменной. В зависимости от итогового количества набранных баллов принимается решение о наличии или отсутствии необструктивного коронарного атеросклероза у конкретного мужчины. При значении итогового балла 517 или менее мужчина относился к группе с необструктивным коронарным атеросклерозом, более 517 баллов – к группе с неизмененными коронарными артериями.

Для оценки качества классификации модели строили ROC-кривую, показывающую зависимость количества верно классифицированных положительных исходов от количества неверно классифицированных отрицательных исходов. Модели сравнивали между собой по показателю AUC – отношению площадей под ROC-кривыми.

Специфичность выбранной модели в обучающей группе составила 67 %, чувствительность – 65 % (табл. 4), в среднем в обучающей группе классифицировано правильно 65 % исходных сгруппированных наблюдений. Индикатор точности прогноза наличия необструктивного коронарного атеросклероза – площадь под ROC-

кривой – в обучающей группе составила 0,711 ($p = 0,016$), что соответствует хорошему качеству модели (рис. 2).

Оценку качества построенной по модели логистической регрессии скоринговой карты проводили с использованием теста Колмогорова – Смирнова. На обучающей выборке значение теста составило 0,338 ($p < 0,001$). При проверке разработанной математической модели на тестовой группе показатели чувствительности и специфичности составили 68 и 63 % соответственно; в среднем в тестовой группе классифицировано правильно 64 % исходных сгруппированных наблюдений (табл. 5). Площадь под ROC-кривой составила 0,687 ($p = 0,024$) (рис. 3), что характеризует качество модели как хорошее, значение теста Колмогорова – Смирнова составило 0,304 ($p < 0,001$), что также соответствует хорошему качеству модели и свидетельствует о высокой информативной ценности отобранных маркеров необструктивного коронарного атеросклероза.

Таким образом, получив у мужчины с подозрением на ИБС отрицательные или сомнительные результаты нагрузочных проб или же имея противопоказания к их проведению, можем рас-

Таблица 2

Сравнительная характеристика эхо- и электрокардиографических показателей мужчин с подозрением на ИБС в зависимости от наличия гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза

| Показатель | | Мужчины с неизменными коронарными артериями (n = 1085) | Мужчины с необструктивным коронарным атеросклерозом (n = 304) | p |
|--|-------------------|--|---|--------|
| Данные эхокардиографии | | | | |
| Диаметр корня аорты | мм | 35,2 ± 3,8 | 36,0 ± 3,9 | <0,001 |
| | мм/м ² | 17,4 ± 2,2 | 17,8 ± 2,2 | 0,013 |
| Размер левого предсердия | мм | 41,8 ± 5,7 | 42,2 ± 6,0 | 0,298 |
| | мм/м ² | 20,5 ± 2,6 | 20,6 ± 2,4 | 0,153 |
| Размер правого желудочка | мм | 25,6 ± 3,4 | 26,0 ± 3,3 | 0,013 |
| | мм/м ² | 12,7 ± 1,6 | 12,8 ± 1,4 | 0,920 |
| Диаметр левого желудочка | мм | 50,6 ± 5,0 | 50,3 ± 5,2 | 0,446 |
| | мм/м ² | 25,0 ± 2,9 | 24,8 ± 2,9 | 0,342 |
| Толщина межжелудочковой перегородки | мм | 12,4 ± 2,2 | 12,9 ± 2,4 | <0,001 |
| | мм/м ² | 6,0 ± 1,1 | 6,3 ± 1,1 | <0,001 |
| Толщина задней стенки левого желудочка | мм | 11,0 ± 1,5 | 11,3 ± 1,6 | 0,017 |
| | мм/м ² | 5,4 ± 0,7 | 5,5 ± 0,8 | 0,005 |
| Масса миокарда ЛЖ | г | 291,8 ± 82,6 | 301,2 ± 86,4 | 0,089 |
| | г/м ² | 141,5 ± 37,1 | 145,8 ± 36,1 | 0,023 |
| Фракция выброса ЛЖ | % | 59,8 ± 7,6 | 59,2 ± 7,4 | 0,130 |
| Индекс асинергии ЛЖ | | 1,0 ± 0,05 | 1,0 ± 0,05 | 0,503 |
| Дилатация ЛЖ | % | 0,2 | 10,7 | <0,001 |
| Признаки атеросклеротического поражения аорты | % | 58,6 | 77,7 | <0,001 |
| Снижение сократительной функции ЛЖ | % | 6,7 | 8,2 | 0,375 |
| Данные электрокардиографии и холтеровского мониторинга | | | | |
| Нарушения сердечного ритма и проводимости | % | 41,4 | 45,8 | 0,194 |

Примечание. p – уровень значимости различий между группами пациентов; M ± SD – среднее ± среднее квадратичное отклонение.

Таблица 3

Перевод коэффициентов логистической регрессии в скоринговые баллы для оценки вероятности необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин

| Независимая переменная | Категория независимой переменной | Показатель WoE | Параметр регрессии | Значимость, p | Скоринговый балл |
|---|----------------------------------|----------------|--------------------|---------------|------------------|
| Эхо-признаки атеросклероза восходящего отдела аорты | Нет | 61,837 | 0,00683 | 0,00118 | 142 |
| | Есть | -28,189 | 0,00683 | 0,00118 | 124 |
| Артериальная гипертензия | Нет | 107,376 | 0,00667 | 0,00085 | 151 |
| | Есть | -20,797 | 0,00667 | 0,00085 | 126 |
| Индекс атерогенности | Менее 4,45 | 22,165 | 0,01134 | 0,00398 | 137 |
| | 4,45 и более | -30,104 | 0,01134 | 0,00398 | 120 |
| Возраст | Менее 49 | 77,049 | 0,00781 | 0,00454 | 147 |
| | 49–54 | 8,377 | 0,00781 | 0,00454 | 132 |
| | 55 и более | -78,78 | 0,00781 | 0,00454 | 112 |

Таблица 4

Диагностическая значимость модели для выявления необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин до проведения коронарной ангиографии (результаты классификации обучающей группы)

| Наличие необструктивного коронарного атеросклероза | Предсказанная принадлежность к группе | | Итого (%) |
|--|---------------------------------------|--------------|------------|
| | 0 | 1 | |
| Частота | 0 | 702 (64,7 %) | 1085 (100) |
| | 1 | 102 (33,6 %) | 304 (100) |

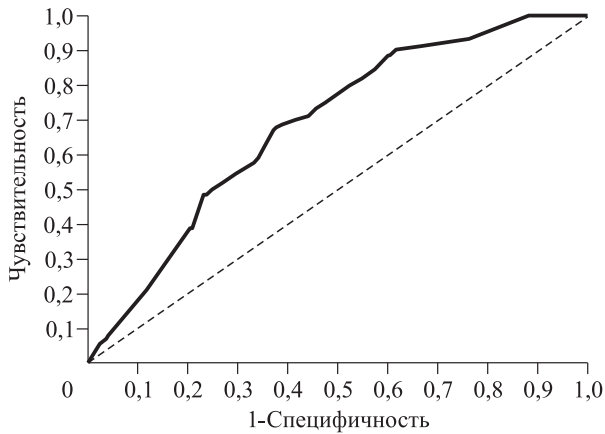


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой в обучающей группе составила 0,711 ($p = 0,016$)

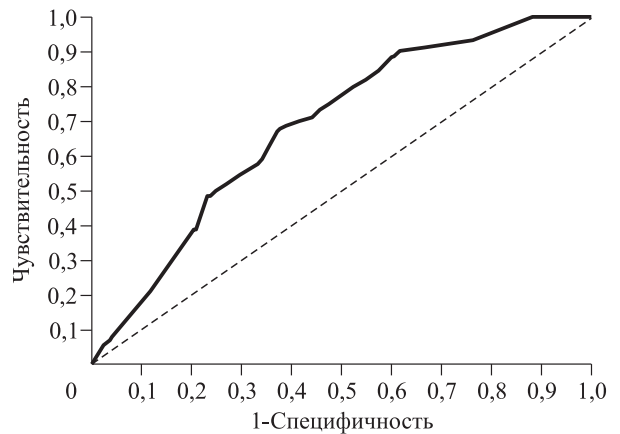


Рис. 3. Площадь под ROC-кривой в тестовой группе составила 0,687 ($p = 0,024$)

считать вероятность наличия у него необструктивного коронарного атеросклероза по разработанной нами скоринговой карте (табл. 6). Для этого нужны данные о возрасте пациента, наличии или отсутствии у него АГ, уровнях ОХС и ХС ЛПВП для расчета индекса атерогенности, а также результаты эхокардиографии (возможно, скрининговой) о наличии или отсутствии у него атеросклероза восходящего отдела аорты.

Принадлежность мужчины к какой-либо из групп (с неизменными коронарными артериями или с необструктивным коронарным атеросклерозом) можно определить по полученной

итоговой сумме баллов скоринговой карты: у мужчин с необструктивным коронарным атеросклерозом сумма баллов будет меньше или равной 517; у мужчин с неизменными коронарными артериями – более 517 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие коронарной обструкции при КАГ не всегда означает отсутствие коронарного атеросклероза и ИБС: у пациентов с неизменными коронарными артериями или стенозами менее 50 % просвета предиктором крупных кардио-

Таблица 5

Диагностическая значимость модели для выявления необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин до проведения коронарной ангиографии (результаты классификации тестовой группы)

| Наличие необструктивного коронарного атеросклероза | Предсказанная принадлежность к группе | | Итого (%) |
|--|---------------------------------------|--------------|-----------|
| | 0 | 1 | |
| Частота | 0 | 277 (62,5 %) | 443 (100) |
| | 1 | 40 (32,0 %) | 125 (100) |

Таблица 6

Скоринговая карта расчета вероятности необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца

| Независимая переменная | Категория независимой переменной | Скоринговый балл |
|--|----------------------------------|------------------|
| Эхокардиографические признаки атеросклероза восходящего отдела аорты | Нет | 142 |
| | Есть | 124 |
| Артериальная гипертензия | Нет | 151 |
| | Есть | 126 |
| Индекс атерогенности | Менее 4,45 | 137 |
| | 4,45 и более | 120 |
| Возраст | Менее 49 | 147 |
| | 49–54 | 132 |
| | 55 и более | 112 |

васкулярных событий наряду с АГ являются именно гемодинамически незначимые изменения коронарных артерий [11].

Профилактика развития сердечных приступов и прогрессирования коронарного атеросклероза у тех лиц, у кого он еще не вступил в стадию гемодинамически значимого, является сегодня одной из самых амбициозных задач кардиологии. Пациентов с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом нужно выявлять для активного наблюдения и проведения липидоснижающей терапии. Задача это довольно сложная: нагрузочные тесты, применяющиеся в диагностике коронарной обструкции, при выявлении незначимых коронарных поражений могут быть неинформативными, жалобы могут быть нетипичными или отсутствовать. Нужно минимизировать, с одной стороны, недооценку степени риска пациента, с другой стороны, затраты на проведение КАГ лицам, на самом деле в этом не нуждающимся.

Непревзойденным методом в исследовании анатомии сосудистой стенки и морфологии атеросклеротической бляшки до сих пор считается внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), позволяющее получать трехмерную визуализацию этих структур [12, 13]. Однако ВСУЗИ выполняется в ходе КАГ, а значит, является инвазивным и небезопасным для больного исследованием. Учитывая неинвазивный характер и доказанную высокую точность в диагностике коронарного атеросклероза, у всех пациентов с подозрением на ИБС может быть рекомендована мультиспиральная компьютерная томография [14]. Однако распространению метода препятствуют его высокая стоимость, необходимость использования нефротоксичного контрастного вещества, а также получаемая во время исследования доза радиации (около 1 МЗв) [15].

На практике для оценки сердечно-сосудистого риска часто используются различные алгоритмы: Фрамингемская шкала, шкала SCORE и пр. Однако все они имеют ограничения, поскольку являются неполными и не могут заменить квалифицированного клинического подхода [16]. Например, значение поражения органов-мишеней при расчете риска зависит от того, насколько тщательно и с каким набором доступных методов это поражение определяется [9]. Поэтому в дополнение к рискметрам предлагается более активно использовать визуализирующие методы. Этот принцип и был реализован в нашем способе с применением эхокардиографии — широко распространенного, безвредного и доступного метода исследования.

Ранее при изучении нами смешанной по полу группы больных, направленных на КАГ, обна-

ружено, что незначимый коронарный атеросклероз связан с АГ, эхокардиографическими признаками атеросклероза аорты, мужским полом и более старшим возрастом [17]. Интересен факт, что в мужской когорте в отличие от смешанной (мужской и женской) наряду с АГ, эхокардиографическими признаками атеросклероза аорты и возрастом имеют значение и показатели липидного профиля — вероятно, их влияние на формирование коронарного атеросклероза у женщин выражено в меньшей степени.

Гипертрофия миокарда ЛЖ — признак высокой степени сердечно-сосудистого риска — была более выражена у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом, однако в модель не вошла из-за относительно низкой прогностической способности, определенной по значению коэффициента Крамера и показателю информационного значения IV.

Отсутствие межгрупповых различий по индексу размера левого предсердия, вероятно, обусловлено тем, что у мужчин нашего исследования этот параметр в большей степени ассоциирован с индексом массы тела, также не различавшимся между группами, нежели с наличием и тяжестью АГ, которые отражает гипертрофия миокарда ЛЖ.

Обнаруженные достоверно большие в группе мужчин с необструктивным коронарным атеросклерозом индексы диаметра корня аорты, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, так же как и чаще встречающаяся у этих пациентов дилатация ЛЖ, могут быть объяснены более частой и более выраженной у них АГ (см. табл. 2).

К достоинствам предлагаемого нами способа относятся следующие: не требует больших затрат; оборудованием для диагностики АГ, определения липидного профиля и проведения эхокардиографии обеспечены практически все лечебные учреждения; способ неинвазивен. Он позволяет с минимумом затрат диагностировать коронарный атеросклероз в наиболее уязвимой гендерной группе именно тогда, когда атеросклеротическая бляшка чаще всего становится нестабильной и склонной к разрыву, т.е. в период наибольшей эффективности лечебных мероприятий. Способ нацелен на повышение точности ранней диагностики коронарного атеросклероза и профилактику большинства его осложнений у наиболее молодого и трудоспособного мужского контингента, экономичен во времени, прост в эксплуатации и может быть использован на амбулаторном этапе при отборе лиц мужского пола для углубленного обследования, наблюдения и возможного назначения липидоснижающей терапии. Способ рекомендован к применению врачами поликлиник при обследовании мужчин с подозрением на ИБС и

отрицательными, сомнительными или неинформативными результатами нагрузочных проб, либо с противопоказаниями к их проведению. Применение способа оправдано и при сложностях при направлении на КАГ – например, если речь идет о сельском жителе. Несмотря на то что за последнее десятилетие количество центров рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в России выросло более чем вдвое и проведение диагностической КАГ для городского жителя не является проблемой, о жителе села или районного центра, к сожалению, нельзя сказать того же. Зачастую в таких случаях специалисту амбулаторного звена приходится опираться лишь на данные физикального и лабораторного обследования.

Одним из первых для выявления коронарного атеросклероза начали использовать такой ультразвуковой показатель, как толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. ТИМ является предиктором исходов сердечно-сосудистых заболеваний, однако 10-летнее наблюдение почти 5 тысяч лиц без диагностированной сосудистой патологии показало, что добавление ТИМ к традиционным факторам классификацию риска не улучшает [18]. Еще одно 10-летнее наблюдение подтвердило, что ТИМ не следует использовать для стратификации риска всей популяции [19]. У лиц низкого по Фрамингемской шкале риска изолированное увеличение ТИМ может быть связано не только с прогрессированием атеросклероза, но и с увеличением индекса массы тела [20]. Поэтому в популяции низкого риска изолированное увеличение ТИМ нельзя считать специфичным признаком коронарного атеросклероза. И даже на стадии клинических проявлений атеросклероза рассчитанные по отдельности чувствительность и специфичность определения ТИМ, расчет общей площади атеросклеротической бляшки в сонной артерии, использование более одного и более двух традиционных факторов риска далеки от идеальных – 53 и 56 %, 77 и 51 %, 81 и 63 %, 46 и 72 % соответственно; при этом определение ТИМ оказалось гораздо менее чувствительным методом, чем измерение площади бляшки в сонной артерии [21]. Шестилетним наблюдением более 6 тысяч пациентов доказано: ТИМ обладает предиктивной ценностью в прогнозировании инфаркта миокарда только в сочетании с выявлением атеросклеротической бляшки в устье общей сонной артерии [22]. Что касается нашего регистра коронарной ангиографии, параметры ультразвукового исследования сонных артерий вносятся в него относительно недавно – с 2014 г., так же как и объем левого предсердия, поэтому включение их

в эту работу существенно ограничило бы количество пациентов. Это, безусловно, является ограничением нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Разработанный способ с использованием данных о возрасте, индексе атерогенности, наличии АГ и эхокардиографических признаков атеросклероза аорты позволяет подтвердить у мужчины с подозрением на ИБС наличие необструктивного коронарного атеросклероза до проведения КАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J. et al.** Can arteriography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? // *Circulation*. 1988. Vol. 78. P. 1157–1166.
2. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Прил. 3. М., 2009. № 6. 80 с.
3. **Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Зырянов И.П. и др.** Сравнительная характеристика больных ИБС среднего и пожилого возраста при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных коронарных артерий // *Сердце*. 2010. № 9 (3). С. 150–155.
4. **Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др.** Регистр проведенных операций коронарной ангиографии // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620075. Зарегистрирован в Реестре базы данных 1 февраля 2010 г.
5. **Шиллер Н., Осипов М.А.** Клиническая эхокардиография: 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 344 с.
6. **Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28, N 1. P. 1–39.
7. **Galiuto L., Badano L., Fox K. et al.** The EAE textbook of echocardiography. Oxford: Oxford University Press, 2011. 477 p.
8. **Devereux R., Alonso D., Lutas E. et al.** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 450–458.
9. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии // *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 1 (105). С. 7–94.

10. **Сорокин А.С.** Построение скоринговых карт с использованием модели логистической регрессии // Интернет-журн. «Науковедение». 2014. № 2. С. 1–29.
10. **Bory M., Pierron F., Panagides D. et al.** Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up 277 patients // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. P. 1015–1021.
12. **Groves E.M., Seto A.H., Kern M.J.** Invasive Testing for Coronary Artery Disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS // *Heart Fail. Clin.* 2016. Vol. 12, N 1. P. 83–95.
13. **Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Зырянов И.П. и др.** Внутрисосудистые ультразвуковые исследования у пациентов с пограничными поражениями ствола левой коронарной артерии по данным ангиографии // *Мед. визуализация.* 2015. № 1. С. 48–53.
14. **Rodriguez-Granillo G.A., Carrascosa P., Bruining N. et al.** 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. Vol. 17, N 5. P. 481–491.
15. **Harden S.P.** Towards transparency in cardiac radiology: should CT coronary angiography radiation doses be published? // *Br. J. Radiol.* 2014. Vol. 87, N 1035. P. 20130516. DOI: 10.1259/bjr.20130516.
16. **Catapano A.L., Graham I., de Backer G. et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2016 Vol. 37, N 39. P. 2999–3058.
17. **Пат. 2553942 РФ.** Способ диагностики необструктивного коронаросклероза у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца / В.А. Кузнецов, Е.И. Ярославская, И.П. Зырянов и др.; Опубл. 25.05.2015.
18. **Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al.** Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 1600–1607.
19. **Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H.** Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 16. P. 2041–2048.
20. **Naqvi T.Z., Mendoza F., Rafii F. et al.** High Prevalence of Ultrasound Detected Carotid Atherosclerosis in Subjects with Low Framingham Risk Score: Potential Implications for Screening for Subclinical Atherosclerosis // *JASE.* 2010. Vol. 23, N 8. P. 809–815.
21. **Romanens M.J.** Predictive value of clinical risk assessment tools and guidelines for 10-Year coronary heart disease risk in practicebased primary care // *Kardiovaskuläre Medizin.* 2005. Bd. 8. S. 180–186.
22. **Johnsen S.H., Mathiesen E.B., Joakimsen O. et al.** Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 2873–2880.

**DIAGNOSIS OF NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS
IN MEN WITH SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE**

E.I. Yaroslavskaya, V.A. Kuznetsov, E.A. Gorbatenko

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS
625026, Tyumen, Melnikayte str., 111*

Purpose: This study aimed to develop a method for detection of nonsignificant coronary lesions using clinical and functional parameters in suspected CAD men without obstructive coronary atherosclerosis by CAG. **Methods.** From 17.784 consecutive patients from the local CAG database we selected men with non-significant coronary lesions (≤ 30 % of lumen) and with smooth coronary arteries by CAG with suspected CAD without acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction. Selected 1.957 patients were divided into two groups in a random way (1.389 – studied group and 568 – test group). We divided studied group in two subgroups: with nonsignificant coronary lesions (1.085 patients) and with smooth coronary arteries (304 patients). **Results:** Patients with nonsignificant coronary lesions compared to patient without were older, arterial hypertension, and II–III NYHA classes and angina pectoris were observed more often in these patients. Atherogenic index, echocardiographic indexes of aortic root diameter and left ventricular (LV) mass were higher in patients with nonsignificant coronary lesions, and echocardiographic signs of ascending aorta atherosclerosis were more frequent in these patients. For selection of scoring variables, we used the values of the Cramer coefficient and the information value index – IV. All quantitative variables were converted into categorical using the binning procedure. Based on the values of WoE, the model of logistic regression was constructed using stepwise variable selection. The model includes independent variables with an average and high prognostic ability: age, atherogenic index, arterial hypertension, echocardiographic signs of atherosclerosis of the ascending aorta. By converting the coefficients of the logistic regression equation obtained into scores, a scoring model was developed to assess the probability of non-obstructive coronary atherosclerosis in men. Based on ROC analysis, in studied group the specificity of the model for detection of nonsignificant coronary atherosclerosis was 67 %, the sensitivity was 65 %, the area under the ROC curve – 0.711. For patients of test group sensitivity was 68 % and specificity 63 %, the area under the ROC curve – 0.687. **Conclusion.** Nonsignificant coronary atherosclerosis can be predicted in men with suspected CAD before CAG by screening test based on age, atherogenic index, arterial hypertension and echocardiographic signs of aortic atherosclerosis.

Keywords: men suspected coronary artery disease, nonobstructive coronary atherosclerosis.

*Статья поступила 4 июня 2018 г.,
принята в печать 22 октября 2018 г.*