



Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование

А.Н. Коков[✉], В.Л. Масенко, О.Л. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Определение клинико-прогностической значимости эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД) коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим остеопеническим синдромом (ОС), перенесших шунтирование КА, на основании пятилетнего наблюдения.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 393 пациента со стабильной ИБС, госпитализированные для проведения коронарного шунтирования. Всем пациентам выполнены компьютерная томография КА для оценки степени кальциноза и ЭПКД, а также рентгеновская остеоденситометрия. Через 5 лет наблюдения оценивали летальность, которая составила 10,7%, и наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Средняя длительность периода наблюдения составила 58,9±1,8 мес.

Результаты. Установлена корреляция ЭПКД с наличием ОС ($r=0,19$; $p<0,001$), снижением Т-критерия бедра ($r=-0,21$; $p<0,001$) и поясничных позвонков ($r=-0,19$; $p<0,001$). При снижении ЭПКД КА ниже уровня 0,19 мг/мм³ отмечалось увеличение риска смерти в 2,84 раза. Линейный регрессионный анализ позволил установить следующие предикторы неблагоприятных исходов: наличие стенозов сонных артерий ≥30%, низкая сократительная способность левого желудочка, повышенный уровень триглицеридов и низкая ЭПКД КА.

Заключение. Получены данные об отрицательной прогностической значимости низкой ЭПКД КА в отношении летальности, повторных инфарктов миокарда и реваскуляризации у больных, перенесших коронарное шунтирование, независимо от наличия сопутствующего ОС.

Ключевые слова: кальциноз, атеросклероз, компьютерная томография, остеопенический синдром

Для цитирования: Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):467–472. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201463

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study

Alexander N. Kokov[✉], Vladislava L. Masenko, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. Determination of the clinical and prognostic value of the equivalent density of calcium deposits (EDCD) of coronary arteries in patients with stable coronary heart disease (CHD) and concomitant osteopenic syndrome (OS) after coronary artery bypass grafting (CABG), based on five-year follow-up.

Materials and methods. A prospective study included 393 patients with stable CHD hospitalized for CABG. All patients underwent multispiral computed tomography of coronary arteries to assess the degree of calcification and EDCD, and X-ray absorptiometry. During the five-year observation we studied mortality and adverse cardiovascular events. The average duration of the observation period was 58.9±1.8 months.

Results. Data were obtained on the correlation of EDCD with the presence of OS ($r=0,19$; $p<0,001$), a decrease in the T-criterion of the thigh ($r=-0,21$; $p<0,001$) and lumbar vertebrae ($r=-0,19$; $p<0,001$). With a decrease in the EDCD of coronary arteries below the level of 0.19 mg/mm³, an increased mortality risk is noted (odds ratio 2.84, 95% confidence interval 1.54–5.25). Linear regression analysis revealed that predictors of adverse outcomes over the course of a follow-up were the presence of carotid artery stenosis ≥30%, low left ventricular contractility, elevated triglyceride levels, and low EDCD.

Conclusion. According to the results of the study the negative prognostic significance of the low EDCD of coronary arteries in relation to mortality, myocardial infarction, and revascularization in patients after CABG, regardless of the presence of concomitant OS.

Keywords: calcification, atherosclerosis, computed tomography, osteopenic syndrome

For citation: Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):467–472. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201463

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Коков Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. лаб. лучевых методов диагностики. Тел.: +7(3842)64-35-19; e-mail: radiology@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7573-0636

Масенко Владислава Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. лучевых методов диагностики. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. ORCID: 0000-0002-4642-3610

[✉]Alexander N. Kokov. E-mail: radiology@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7573-0636

Vladislava L. Masenko. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Olga L. Barbarash. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Обоснование

В настоящее время полиморбидность пациентов пожилого возраста является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклерозом, и остеопороз (ОП) представляют собой две значимые и конкурирующие проблемы общественного здравоохранения с высокой распространенностью среди пожилого населения, характеризующиеся общностью патофизиологических механизмов [1, 2].

Кальциноз коронарных артерий (ККА) – признанный маркер атеросклероза, который используют в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также у лиц с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). Однако у пациентов с манифестированным атеросклерозом клинико-прогностическая значимость ККА остается спорной [3]. В настоящее время представляет большой интерес предиктивная значимость кальциноза не только в связи с прогрессирующим течением атеросклероза, но и с позиции оценки стабильности бляшек, а также прогноза развития коронарных и церебральных осложнений [4]. Ранее нами был предложен способ неинвазивной оценки структуры кальцинированной бляшки на основании данных компьютерной томографии (КТ) путем определения расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД), характеризующего распределение кальциевых скоплений в бляшке [5], имеющего значение для стабильности бляшки и развития сосудистых осложнений [6].

Прогрессирующее снижение минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с атеросклерозом как проявление остеопенического синдрома (ОС) не только определяет низкое качество жизни этих больных, но и ассоциируется с тяжестью поражения КА и некоронарного русла [7]. В когортном исследовании показано, что низкая МПК коррелирует с высокой частотой развития фатальных осложнений ИБС [8]. Однако следует отметить необходимость рассмотрения снижения МПК в качестве неблагоприятного фактора для больных с ИБС не отдельно, а в комплексе с изучением влияния нарушений костного метаболизма на структурные особенности кальцинированной бляшки, определяющие ее стабильность.

Цель исследования – определить клинико-прогностическую значимость ЭПКД КА у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим ОС, перенесших коронарное шунтирование (КШ), на основании данных пятилетнего наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 393 пациента мужского пола в возрасте до 75 лет со стабильной ИБС, госпитализированные для выполнения открытой реваскуляризации миокарда. Исключение составили больные с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие ОС (ревматические, эндокринологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, прием глюкокортикостероидов).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ, протокол №28 от 26.11.2012. У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие (утверждено 26.11.2012).

На 1-м этапе исследования до проведения реваскуляризации миокарда всем пациентам был проведен сбор клинико-анамнестических данных и выполнены сонография брахиоцефальных артерий (БЦА), оценка ККА и остеоденситометрия.

Таблица 1. Частота развития неблагоприятных событий
Table 1. Frequency of development of adverse events

События	Число пациентов, абс. (%)
Смерть от любых причин	36 (10,7)
Повторный инфаркт миокарда	21 (6,2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	14 (4,2)
Госпитализация (декомпенсация ХСН или стенокардия)	24 (7,2)
Повторная реваскуляризация КА	6 (1,8)
Реваскуляризация некоронарных артерий	23 (6,9)

Количественную оценку ККА методом Агатстона осуществляли посредством КТ на томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens, Германия), определяли кальциевый индекс в единицах Агатстона (КИ, AU) и расчетный показатель ЭПКД (мг/мм³) КА, представляющий собой отношение эквивалентной массы и объема кальциевых депозитов [5]. Оценку костной ткани шейки бедренной кости (ШБК) и в проекции тел поясничных позвонков L₁–L₄ выполняли методом двухэнергетической абсорбциометрии на денситометре Norland XR 46 (Norland, США). Степень снижения МПК оценивали в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007) по Т-критерию, числу стандартных отклонений от показателей МПК здоровой популяции. Диагностическим критерием ОС являлось снижение значения Т-критерия ниже -1,0: от -1,0 до -2,5 – остеопения; значение Т-критерия < -2,5 соответствовало ОП.

На 2-м этапе исследования через 5 лет наблюдения (средний период 58,9±1,8 мес) по данным базы ЗАГС оценили статус «жив/умер» 335 мужчин из 393 пациентов, включенных в исследование. По итогам оценки из исследования выбыли 58 (14,8%) человек ввиду отсутствия какой-либо информации о них. Летальность за период наблюдения составила 10,7% (n=36). Кардиоваскулярная смерть отмечена в 31 случае, еще у 5 пациентов зарегистрирована смерть от неустановленных причин.

На повторный визит в исследовательский центр дали согласие 257 пациентов (85,9% от числа 299 выживших пациентов с известным статусом). У 42 пациентов, отказавшихся от очного контакта и визита для обследования, методом телефонного интервью была получена информация о проводимой терапии и «конечных точках», таких как развитие повторного нефатального инфаркта миокарда, инсульт, повторные госпитализации в связи со стенокардией или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), любые реваскуляризирующие процедуры, в том числе коронарного русла. Структура неблагоприятных исходов представлена в табл. 1.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics v. 22.0 (США). Для количественных признаков данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ; UQ). Количественные и порядковые переменные сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни. Для определения связей количественных показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли линейный регрессионный анализ. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**Table 2.** Clinical characteristics of patients included in the study

Характеристики	Общая выборка (n=393)
Возраст, лет, Me (LQ; UQ)	61 (56; 65)
Мужчины, абс. (%)	393 (100)
ИМТ, кг/м ² , Me (LQ; UQ)	28,4 (25,6; 30,4)
ИМТ>30 кг/м ² , абс. (%)	117 (29,8)
Курение, абс. (%)	152 (38,7)
АГ в анамнезе, абс. (%)	351 (89,3)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	83 (21,1)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	157 (39,9)
ОП, абс. (%)	85 (21,6)
Остеопения, абс. (%)	214 (54,5)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	301 (76,5)
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	21 (5,3)
Стенокардия ФК I, абс. (%)	42 (10,6)
Стенокардия ФК II, абс. (%)	174 (44,3)
Стенокардия ФК III, абс. (%)	114 (29)
ХСН ФК I, абс. (%)	19 (4,8)
ХСН ФК II, абс. (%)	290 (73,8)
ХСН ФК III, абс. (%)	84 (21,4)
Фракция выброса левого желудочка в %, Me (LQ; UQ)	54 (46; 62)
Стенозы БЦА>50%, абс. (%)	91 (23,2)
СКФ, мл/мин на 1,73 м ² , Me (LQ; UQ)	102 (85; 112)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Результаты

Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с учетом показателей МПК представлена в **табл. 2**. Большинство (76,5%) пациентов, включенных в исследование, ранее перенесли инфаркт миокарда, характеризовались наличием артериальной гипертензии (АГ), имели признаки стенокардии функционального класса (ФК) II–III и значимой застойной сердечной недостаточности, ожирения и гиперхолестеринемии. Отмечена высокая частота выявления низкой МПК у мужчин с ИБС преимущественно за счет субклинической остеопении.

С учетом того, что пациенты, включенные в исследование, имели клинически выраженное поражение КА, результаты КТ закономерно свидетельствовали о высоком уровне ККА: значительный кальциноз отмечали у 185 (47%) пациентов с медианой КИ КА 343,5 (88,7; 821,5) АУ. При сравнении количественных показателей кальцификации пациентов с нормальной МПК и больных с ОС значимо более высокие показатели ККА отмечены у больных с остеопенией ($p=0,02$) и ОП ($p<0,001$).

Результаты проведенного корреляционного анализа продемонстрировали наличие прямой статистически значимой связи КИ и ЭПКД КА ($r=0,33$; $p<0,001$) в общей выборке. Однако отсутствие данных литературы об использовании показателя ЭПКД в оценке тяжести поражения арте-

Таблица 3. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от ЭПКД КА**Table 3.** Comparative clinical and anamnesic characteristics of patients with coronary heart disease depending on the equivalent density of calcium deposits in the coronary arteries

Показатель	ЭПКД КА <0,22 мг/мм ³ (n=171)	ЭПКД КА >0,22 мг/мм ³ (n=192)	p
	Возраст, лет	60 (55; 65)	
Ожирение, абс. (%)	72 (42,1)	43 (22,4)	0,015
Курение, абс. (%)	47 (27,5)	103 (53,7)	0,00001
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	29 (17,0)	51 (26,6)	0,027
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, абс. (%)	129 (75,4)	150 (78,1)	0,544
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	8 (4,7)	11 (5,7)	0,653
АГ в анамнезе, абс. (%)	157 (91,8)	174 (90,6)	0,689
Стенокардия ФК III, абс. (%)	70 (40,9)	42 (21,9)	0,042
ХСН ФК III, абс. (%)	32 (18,7)	51 (26,5)	0,232
Высокий риск по SYNTAX Score* (>32 баллов), абс. (%)	47 (27,5)	56 (29,2)	0,126
Трехсосудистое поражение КА, абс. (%)	158 (92,4)	111 (57,8)	0,018
Стенозы БЦА>50%, абс. (%)	48 (28,1)	42 (21,9)	0,501
ОП, абс. (%)	27 (31,8)	58 (68,2)	0,002
Т-критерий ШБК	-1,81 (-2,32; -0,99)	-2,12 (-2,92; -1,62)	0,001
Т-критерий в проекции тел поясничных позвонков	-0,93 (-1,41; -0,21)	-1,02 (-1,69; -0,56)	0,04

*Калькулятор SYNTAX Score – анатомическая шкала оценки риска поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА, разработанная в связи с исследованием SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery – Согласованность чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией).

риального русла поставило перед нами задачу сопоставления групп пациентов с высокой и низкой плотностью кальцинатов. Пациенты общей выборки были разделены на 2 группы на основании показателей ЭПКД КА ниже и выше значения медианы 0,22 мг/мм³ (**табл. 3**).

Более высокая ЭПКД КА ассоциировалась с традиционными факторами риска, такими как табакокурение ($r=0,26$; $p<0,001$) и сахарный диабет 2-го типа ($r=0,14$; $p=0,006$), а также с наличием ОС ($r=0,19$; $p<0,001$), снижением Т-критерия бедра ($r=-0,21$; $p<0,001$) и поясничных позвонков ($r=-0,19$; $p<0,001$).

Таблица 4. Выделенные диапазоны значений ЭПКД КА с их качественной характеристикой в зависимости от развития «конечных точек»**Table 4. Identified ranges of values of the equivalent density of calcium deposits in the coronary arteries with their characteristics depending on the development of "end points"**

Интервал ЭПКД	Благоприятный исход, абс. (%), n=211	Неблагоприятный исход, абс. (%), n=124	p	Качественная характеристика интервала
<0,19 мг/мм ³	28 (13,3)	49 (39,6)	0,00001	Неблагоприятный прогноз
0,19–0,21 мг/мм ³	38 (18,0)	19 (15,3)	>0,05	Зона неопределенности
0,21–0,24 мг/мм ³	81 (38,4)	20 (16,1)	0,0002	Благоприятный прогноз
>0,24 мг/мм ³	64 (30,3)	36 (29,0)	>0,05	Зона неопределенности

Таблица 5. Результаты линейного регрессионного анализа предикторов развития «конечных точек» у больных со стабильной ИБС и сопутствующим ОС**Table 5. Results of a linear regression analysis of predictors of the development of "endpoints" in patients with stable coronary artery disease and concomitant osteopenic syndrome**

Показатель	Коэффициент регрессии В	Среднеквадратичная ошибка	Тест Вальда	p	Экспоненциальное значение коэффициента В
ЭПКД КА	-10,667	4,980	4,589	0,032	0,000
Триглицериды	0,765	0,236	10,547	0,001	2,150
Фракция выброса левого желудочка	-0,049	0,018	7,242	0,007	0,952
Стеноз БЦА >30%	0,961	0,363	6,994	0,008	0,383
Константа	2,582	1,608	2,579	0,008	13,229

По результатам динамического пятилетнего наблюдения ККА определили значимое увеличение этого показателя вне зависимости от тяжести поражения по шкале SYNTAX, исходного количества симптомных КА и степени выраженности поражения БЦА. Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что из всех показателей предиктором прогрессирования ККА оказался только Т-критерий ШБК. Однако плотность депозитов кальция при этом уменьшалась только у больных с исходным ОС (отношение шансов 2,45; 95% доверительный интервал – ДИ 1,38–4,36). Таким образом, у пациентов с исходными нарушениями МПК в отдаленном периоде уменьшение плотности депозитов кальция КА преобладало над их увеличением. Клинико-прогностическая значимость данного феномена потребовала дальнейшего изучения с учетом высокой частоты развития «конечных точек» у пациентов с остеопенией (20,1%) и ОП (34,1%) в сравнении с пациентами без снижения МПК (13,8%; $\chi^2=8,06$; $p=0,01$).

На основании частотного анализа исходного уровня ЭПКД с учетом «конечных точек» были определены диапазоны изменения значений этого показателя у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом (табл. 4). У пациентов с ЭПКД КА ниже уровня 0,19 мг/мм³ частота развития «конечных точек» (39,3%) значительно превышала частоту благоприятных исходов (13,4%), диапазон 0,21–0,24 мг/мм³ соответствовал благоприятному прогнозу, а уровень 0,19–0,20 и >0,24 мг/мм³ в равной степени соотносились с наличием и отсутствием неблагоприятных исходов. Уровень ЭПКД КА <0,19 мг/мм³ также был ассоциирован с летальностью в основной группе больных с ИБС (отношение рисков – ОР 2,84; 95% ДИ 1,54–5,25). У больных без поражения некоронарных артерий и стенозами БЦА <30% предсказательная способность этого показателя была выше (ОР 7,8; 95% ДИ 1,59–38,3), чем для пациентов с наличием более значимых стенозов БЦА (>30%; ОР 1,27;

95% ДИ 0,64–2,53). Таким образом, феномен мультифокального атеросклероза вносит поправку в прогноз неблагоприятных исходов, выступая самостоятельным фактором в отношении летальности (ОР 2,51; 95% ДИ 1,30–4,78) и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (ОР 2,19; 95% ДИ 1,53–3,14). При этом не установлено связи летальности ни с КИ КА, ни с оценкой по шкале SYNTAX, ни с Т-критерием, ни с поражением БЦА.

Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что предикторами неблагоприятных исходов в течение пятилетнего наблюдения явились наличие стенозов БЦА $\geq 30\%$, низкая сократительная способность левого желудочка, повышенный уровень триглицеридов сыворотки крови и низкая плотность ЭПКД КА (табл. 5).

Результатом анализа в виде бинарной логистической регрессии стала модель определения величины Р – вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, которая изменяется в пределах от 0 до 1. Через анализ распределения получены диапазоны разбиения вероятностей неблагоприятного исхода с их качественной характеристикой с позиции риска развития кардиоваскулярных событий. Увеличение расчетной величины Р более 0,5 говорит о высоком риске развития неблагоприятных исходов (ОР 2,45; 95% ДИ 1,96–3,07). Площадь под ROC-кривой при этом AUC=0,841, что свидетельствует о хорошем качестве модели: чувствительность модели равна 81,1%, специфичность – 82,4%.

Обсуждение

Кальцификация – важная структурная особенность прогрессирующих атеросклеротических бляшек, которая легко верифицируется при помощи КТ. При этом структура кальциевого депозита может быть весьма вариабельной за счет компактного или рассеянного распределения микрокальцинатов в проекции исследуемого участка кальциноза [9].

Оценка плотности кальциевых депозитов является предметом изучения с позиции ее влияния на стабильность атеросклеротической бляшки и определения прогноза больных с ИБС [10, 11]. Проведенные ранее исследования рентгеновской плотности кальциатов, измеряемой в единицах Хаунсфилда (HU), указывают на корреляцию выраженности атерокальциноза как со средними [12], так с пиковыми значениями этого показателя [13]. Однако при этом рентгеновская плотность не отражает характер распределения кальциевых депозитов и является в большей степени параметром для разграничения мягкотканого компонента бляшки от плотных участков кальцификации.

Установленная в настоящем исследовании ассоциация низкой ЭПКД с клиническими проявлениями стенокардии и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде после КШ может косвенно свидетельствовать о роли этого показателя в оценке прогрессирования атеросклероза и нестабильности бляшки. Кроме того, с позиции вариабельности плотности бляшки можно в определенной степени объяснить противоречия в оценке влияния кальциноза на прогрессирование ИБС, атеросклероза и развитие осложнений, которые отражены в метаанализе, отмечающем значительную связь между наличием, степенью ККА и смертностью от коронарных причин на фоне несоответствия кальциноза инфаркт-обуславливающей бляшки клиническим проявлениям [14].

Однозначных свидетельств в пользу более тяжелого клинического течения ИБС в зависимости от высокой или низкой плотности кальциатов на этапе включения пациентов в исследование не обнаружено. При анализе клинических данных об ассоциации ЭПКД с различными факторами установлена прямая связь с наличием сахарного диабета 2-го типа и обратная связь с ожирением. Возможно, это обусловлено активацией процесса кальцификации атеросклеротической бляшки на фоне инсулинорезистентности, которая приводит к тому, что плотность депозитов высока даже при минимальном кальцинозе небольших бляшек КА [15]. Кроме того, по данным некоторых исследователей, увеличение эпикардального жирового депо сопровождается рядом изменений со стороны стенки КА через активацию адипокинов и провоспалительных цитокинов, проатерогенный эффект которых реализуется через воздействие на клетки эндотелия, и запускает каскад воспалительного ответа [16, 17].

Результаты ряда исследований указывают на связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОП. Так, T. Collins и соавт. указывают на ассоциацию ИБС и субклинического атеросклероза с низкой костной массой и повышенным риском переломов у пожилых [18]. Отмечается также связь кальциноза аорты и низкой МПК у лиц старше 50 лет [19]. В последние годы все большее внимание уделяют проблеме ОС именно у мужчин и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако данные литературы не дают однозначного ответа о прогностическом влиянии низкой МПК на развитие и прогрессирование атеросклероза в мужской популяции. Так, S. Beer и соавт., проанализировав данные 623 пациентов мужского пола, отметили отсутствие связи низкой плотности костной ткани с верифицированным атеросклерозом КА [20]. Вместе с тем в исследовании MINOS, включившем 744 пациента мужского пола старше 50 лет, установлено двукратное повышение риска наступления фатальных событий у лиц, имеющих низкие значения МПК [21]. Полученные нами данные о значимо более высоком уровне ККА у мужчин со стабильной ИБС и сопутствующим ОС подтверждают результаты ранее проведенных исследований, показавших

взаимосвязь процессов эктопической сосудистой кальцификации и процессов остеогенеза [22]. Но при этом были также получены парадоксальные данные об отсутствии прогрессирующей кальцификации КА через 5 лет у пациентов с исходным ОП. Не было обнаружено влияния исходной низкой МПК на прогноз больных после КШ. Клинико-диагностические признаки ОП ассоциируются у больных с ИБС с массивными, распространенными и плотными кальцинатами КА, которые не претерпевают существенных изменений в динамике. Несмотря на то, что субклиническое снижение МПК не показало предиктивного значения в оценке отдаленного прогноза после КШ, именно остеопения, наряду с прогрессирующей динамикой ККА, ассоциирована с пониженной плотностью кальциатов.

Включение в математическую модель риска неблагоприятных событий у больных, перенесших КШ, низкой ЭПКД наряду с низкой фракцией выброса, уровнем триглицеридов и мультифокальным атеросклерозом, свидетельствует о возможном дестабилизирующем влиянии на атеросклеротическую бляшку некомпактного распределения депозитов кальция в ее структуре. С учетом пространственного разрешения КТ дальнейшие исследования будут направлены на верификацию неинвазивной методики оценки структуры кальциатов как маркера нестабильности субстрата атеросклеротического поражения.

Заключение

Наличие кальцификации коронарного русла и ее количественная оценка имеют значение для стратификации риска при подозрении на ИБС. Однако в отношении когорты больных с клинически манифестированным атеросклерозом КА кальцификация традиционно выступает маркером прогрессирующего поражения. Расширение диагностического спектра количественной оценки ККА с определением качественных характеристик кальциевых депозитов позволит неинвазивным способом оценить структуру бляшки. Получены данные об отрицательной прогностической значимости ЭПКД КА ниже уровня $0,19 \text{ мг/мм}^3$ в отношении летальности, повторных инфарктов миокарда и реваскуляризации у больных, перенесших КШ, независимо от наличия сопутствующего ОС.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации (утверждено 26.11.2012).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript 11/26/2012.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Протокол №28 от 26.11.2012. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 28, November 26, 2012). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
КИ – кальциевый индекс
ККА – кальциноз коронарных артерий
КТ – компьютерная томография

КШ – коронарное шунтирование
МПК – минеральная плотность костей
ОП – остеопороз
ОР – отношение рисков
ОС – остеопенический синдром
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШБК – шейка бедренной кости
ЭПКД – эквивалентная плотность кальциевых депозитов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наумов А.В. Кальций и витамин D3: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач*. 2012;4:36 [Naumov AV. Calcium and Vitamin D3: from osteoporosis to poly morbidity of cardiovascular diseases. *Lechashii vrach*. 2012;4:36 (in Russian)].
2. Кашталар В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78 [Kashatalar VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Atheroscler*. 2016;12(4):68-78 (in Russian)].
3. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):724-36. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.302642
4. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, et al. Relationship between calcification and vulnerability of the carotid plaques. *Ann Vasc Surg*. 2017;44:336-42. DOI:10.1016/j.avsg.2017.04.017
5. Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;99(6):310-18 [Masenko VL, Kokov AN, Semenov SE, Barbarash OL. Noninvasive evaluation of density of coronary and carotid calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019;99(6):310-18 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318
6. Cahalane RM, Barrett HE, O'Brien JM, et al. Relating the mechanical properties of atherosclerotic calcification to radiographic density: A nanoindentation approach. *Acta Biomater*. 2018;80:228-36. DOI:10.1016/j.actbio.2018.09.010
7. Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коков А.Н. Атерокальциноз и остеопороз. Связи и условия взаимного влияния. Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):93-102 [Masenko VL, Semenov SE, Kokov AN. Vascular calcification and osteoporosis. The links and conditions interference. Review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(2):93-102 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2017-2-93-102
8. Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1138-42. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.053
9. Deneke T, Grewe PH, Ruppert S, et al. Atherosclerotic carotid arteries – calcification and radio-morphological findings. *Z Kardiol*. 2000;89(2):36-48. DOI:10.1007/s003920070098
10. Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, et al. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):153-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.09.015
11. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1442-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq150
12. Miralles M, Merino J, Busto M, et al. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(5):561-7. DOI:10.1016/j.ejvs.2006.02.019
13. Hoffmann U, Kwiat DC, Handwerker J, et al. Vascular Calcification in ex vivo Carotid Specimens: Precision and Accuracy of Measurements with Multi-Detector Row CT. *Radiology*. 2003;229(2):375-81. DOI:10.1148/radiol.2292021016
14. Nicoll R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol*. 2013;167(2):322-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.110
15. Rhee EJ, Kim JH, Park HJ, et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in insulin-resistant subjects who developed diabetes: 4-year longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2016;245:132-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.010
16. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):380-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.04.002
17. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018;131(6):684-92. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.02.002
18. Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation*. 2009;119(17):2305-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.820993
19. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1161-6. DOI:10.1007/s00198-007-0539-1
20. Beer S, Saely CH, Hoeffle G, et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men. *Osteoporos Int*. 2010;21(10):1695-701. DOI:10.1007/s00198-009-1103-y
21. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, Delmas PD. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(12):2023-31. DOI:10.1359/jbmr.090531
22. Lin ME, Chen TM, Wallingford MC, et al. Runx2 deletion in smooth muscle cells inhibits vascular osteochondrogenesis and calcification but not atherosclerotic lesion formation. *Cardiovasc Res*. 2016;112(2):606-16. DOI:10.1093/cvr/cvw205

Статья поступила в редакцию/The article received: 18.12.2019