

УДК 616.13-004.6+616.71-007.234]-02-037

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска*

Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска

М.И. Лутай, И.П. Голикова

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, кальциноз венечных артерий, коронарный кальциевый индекс, кальциноз аорты, кальцинирующая болезнь клапанов сердца, прогноз, стратификация риска

Кальцинирующая болезнь клапанов сердца

Термин «кальцинирующая болезнь клапанов сердца» (КБКС) был предложен W. Roberts в 1970 г. В настоящее время его именем названа классическая «триада Робертса», которая включает сочетание кальциноза аортального клапана (АК), митрального клапана (МК) и папиллярных мышц – так называемая «первичная КБКС».

Первое упоминание о кальцинозе АК принадлежит S. Bonet (1679): «Парижский портной, еще не старый, пообедав, вышел из дома, но, не пройдя и 40 шагов, неожиданно упал и умер. Тело его было вскрыто, но никаких болезней не нашли, кроме того, что три обособленные створки в основании аорты были окостеневшими» [1].

Теории возникновения КБКС в историческом аспекте:

1. Изнашивание и дегенерация (*wear and tear*)

Дистрофическая кальцификация возникает в местах наибольшей гемодинамической нагрузки, патологическую уязвимость которых можно

объяснить генетически и фенотипически предопределенным процессом старения соединительной ткани. Важную роль играют артериальная гипертензия (АГ), которая ускоряет «изнашивание» сосудистой стенки, и ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая приводит к ишемии соединительной ткани и способствует липодозу створок.

В 1904 г. немецкий патолог И. Менкеберг описал два случая кальциноза устья аорты у пожилых людей и объяснил его возникновение возрастным изнашиванием соединительной ткани с последующей сенильной дегенерацией и обызвествлением. В настоящее время склероз Менкеберга (кальцифицирующий склероз Менкеберга) определяют как макроангиопатию, неатеросклеротическое поражение крупных артерий, чаще – нижних конечностей, реже – висцеральных сосудов (венечных, почечных и др.), развивающуюся преимущественно на фоне сахарного диабета (СД) (коррелирует с длитель-

* Початок у № 6 за 2014 р. (с. 92–100) та № 1 за 2015 р. (с. 92–102).

ностью заболевания). Патоморфологически он представляет собой кальциноз средней оболочки артерий на фоне ее утолщения и склероза в сочетании с другими проявлениями диабетической макро- и микроангиопатии.

2. Ревматизм

Предполагалось, что кальцинирование является результатом когда-то перенесенного латентного ревматического вальвулита. То есть, в молодости пациент переболел нераспознанным ревмокардитом, а к старости обнаруживается якобы идиопатическая петрификация клапана, чаще АК. В 1997–2000 гг. И.В. Егоров и соавторы провели тестирование таких пациентов с помощью аллоантигена В-лимфоцитов D 8/17 – иммуногенетического маркера ревматической лихорадки. Результаты показали отсутствие носительства указанного маркера у 98 % пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым сенильным аортальным стенозом (АС), что поставило точку в вопросе о ревматическом анамнезе при пороке Менкеберга [1]. Еще одной отличительной особенностью является то, что воспалительное повреждение при ревматизме начинается с краевых участков створок (краевые спайки по комиссурам). Процесс прогрессирования АС, связанного с кальцинозом, обычно идет более быстрыми темпами по сравнению с ревматическим.

3. Атеросклероз

Существует гипотеза, что склероз АК является субклиническим маркером общего сосудистого атеросклероза. Она основана на исследованиях, показывающих ассоциацию между склерозом клапана и атеросклерозом аорты. В экспериментальных моделях развития на фоне гиперхолестеринемии выявлены изменения АК, подобные начальным атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки. А.В. Вальтер (1948) привел ряд аргументов в пользу того, что липоидоз и кальциноз АК не идентичны процессу атеросклероза аорты и артерий: липоидоз АК развивается местно, независимо от атеросклеротических изменений в аорте. Также для развития кальциноза АК характерно отсутствие пролиферативных явлений вокруг очагов липоидной инфильтрации, тогда как в интиме аорты (артерий) отложение липидов, как правило, сопровождается пролиферативными изменениями, ведущими к возникновению атеросклеротической бляшки. Отмечено, что при кальцинозе отсутствует ста-

дия фиброзной бляшки. Известно, что главным участником атеросклеротического процесса является холестерин, и липоидная инфильтрация – обязательное условие [21]. Но сенильный липоидоз створок при КБКС осуществляется в основном за счет экстрацеллюлярно расположенного нейтрального жира. В связи с этим Edwards писал: «Кристаллы холестерина, являющиеся столь характерной находкой в старых атеросклеротических поражениях, отсутствуют при кальцинированном аортальном стенозе». Эдван Бирман, один из ведущих американских специалистов по проблемам атеросклероза, отмечал: «С атеросклерозом не следует путать... локальное кальцифицирующее поражение клапана аорты, когда с возрастом происходит постепенное накопление кальция на аортальной поверхности клапана...» [1].

Кальциноз аортального клапана

В отличие от атеросклероза, убедительных доказательств причинно-следственной связи между клиническими факторами и кальцинирующей болезнью АК в настоящее время нет. Показано, что связь между аортальным склерозом и возрастом нелинейная, с увеличением распространенности заболевания у мужчин в возрасте около 65 лет и женщин – около 75 лет. С другой стороны, кальцинированный АС развивается далеко не у всех пожилых людей, при этом у половины населения старше 80 лет вообще отсутствуют характерные изменения АК: по статистическим данным, стеноз АК встречается у 21–29 % лиц старше 65 лет и 48 % – старше 84 лет. При этом АС присутствует у 49 % пациентов с ИБС, а ИБС выявляется у 76 % больных с АС. У 50 % пациентов, прооперированных по поводу стеноза АК, выявлено значимое поражение ВА [2].

В патогенезе кальцинирующей болезни АК важная роль принадлежит иммунной системе. Иммуногистологический анализ идентифицировал большое количество Т-лимфоцитов в месте поражения. Активированные Т-лимфоциты вырабатывают γ -интерферон, под действием которого фибробласты створок экспрессируют на свои мембраны HLA-DR антиген. Первоначально молекулы антигенов гистосовместимости были определены на поверхности иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, активированные Т- и В-лимфоциты. Однако совсем недавно были установлена связь некоторых аутоиммунных нарушений с экспрессией HLA-DR антигена

на клетках, традиционно не считавшихся участниками иммунного ответа. Примером может служить его выявление на эпителиальных клетках щитовидной железы (тироцитах) при диффузном токсическом зобе, на эпителиоцитах при болезни Крона, на синовиоцитах при ревматоидном артрите, на эпителиоидных клетках в саркоидных гранулемах, на гладких миоцитах в молодых атеросклеротических бляшках. Клеточная экспрессия HLA-DR антигена на фибробластах в створке АК приводит к значительному увеличению синтеза коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, а также синтезу маркеров гладкомышечных клеток α -актина и десмина, что ставит заболевание в один ряд с такими фиброзирующими процессами, как фиброматоз, системный прогрессирующий склероз, контрактура Дюпюитрена, склеродермическое поражение. В результате, в структурах АК развивается интерстициальный фиброз. Наконец, под действием не до конца изученных иммунных факторов макрофаги приобретают не свойственную им функцию: синтезируют остеопонтин – главный регулятор оссификации и эктопического кальциноза [42]. То есть, на клеточном уровне макрофаги оказываются главным инициатором образования гидроксиапатита в створках АК с последующим развитием кальцинированно-го стеноза.

В последние годы морфологи все чаще выдвигают тезис о сходстве кальциноза АК с процессом остеогенеза. Так, одни исследователи обнаруживают в пораженных створках сферические фрагменты, сходные с таковыми в костной ткани [36], другие вообще выявляют элементы костной метаплазии в некоторых кальцинированных клапанах [23]. В дальнейшем же в удаленных при протезировании клапанах обнаружены не только признаки костных трабекул, но и структуры функционирующего костного мозга [10, 26].

В настоящее время внимание привлечено к полиморфизму генов, участвующих в регуляции минерального обмена. В некоторых исследованиях, посвященных изучению генного полиморфизма у предполагаемых генов, включая аполипепroteины A1, B, E и рецептор витамина D, получены доказательства генетической предрасположенности к возникновению АС. Предполагают, что АС можно отнести к группе аутосомно-доминантных заболеваний.

Уже известно об изменениях интронов Bsml, TaqI и FocI гена-рецептора витамина D,

нарушающих рост и дифференциацию остеоцитов, всасывание кальция в кишечнике, секрецию паратиреоидного гормона и способствующих уменьшению плотности костной ткани. Выявлены мутации в локусах 1q25–q31 одного из gla-содержащих протеинов – остеокальцина. Генетический полиморфизм обнаружен для рецепторов кальцитонина (Pro463Leu), двух типов коллагена, трех аллелей аполипепroteина E4 (19q13.2) и для паратиреоидного гормона (11p15.5–p15.1). Диета, обогащенная витамином D, усиливала накопление липидов в клапане. Напротив, при использовании аторвастатина отмечено снижение активности остеопонтинина и щелочной фосфатазы, более медленное развитие АС. В другом контролируемом исследовании показана ассоциация аллеля В рецептора витамина D с кальцинирующим АС, что предполагает связь между нарушением регуляции обмена витамина D, нарушением костного метаболизма и увеличением частоты возникновения кальцинирующего АС [43].

В ряде генетических исследований идентифицированы полиморфизм Pvull в гене рецептора эстрогена α и обнаружена корреляция между полиморфизмом рецепторов эстрогена и повышением распространенности АС среди женщин в период постменопаузы. При обследовании семей с наследственными клапанными заболеваниями мутация в рецепторе Notch1 была ассоциирована с двухстворчатым АК, кальцинирующим АС и другими врожденными заболеваниями сердца. Notch1 участвует в клеточной дифференциации и служит ингибитором дифференциации остеобластов. Результаты генетических исследований предполагают, что мутации Notch1 приводят к быстрому прогрессированию кальцификации. Таким образом, можно предположить, что сенильный АС – это результат генетически детерминированного иммунно-опосредованного воспалительного процесса в створках АК, приводящего, как правило, после 60 лет к патологическому фиброзированию и/или эктопической оссификации в них, при которых наблюдают уплотнение и кальциевое (гидроксиапатитовое) склерозирование створок. Поражаются преимущественно фиброзное кольцо и основание створок клапана с отсутствием срастаний между ними, что приводит к возникновению обструкции выносящего тракта без первичного формирования комиссуральных сращений [72].

Кальциноз митрального клапана

Кальциноз митрального клапана (КМК) – хронический, невоспалительный дегенеративный процесс, чаще встречается у женщин старше 70 лет. Ассоциируется с факторами риска возникновения атеросклероза: СД, АГ, гиперлипидемией. В 80 % патогистологически связан с атеросклерозом. Часто сочетается с кальцинозом АК, стенозами сонных, венечных или периферических артерий; ассоциируется с нарушением метаболизма кальция (выявляется ~ у 26 % больных с хронической почечной недостаточностью). У пациентов с КМК риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения повышается в 2 раза по сравнению с больными без КМК с общепринятыми факторами риска. Большинство авторов связывают это увеличение количества инсультов все же с сопутствующим стенозом сонных артерий, в редких случаях (по данным аутопсий) – с эмболией кальцием церебральных сосудов [4].

При длительном наблюдении показано, что все сердечно-сосудистые события в 1,5 раза чаще происходят у больных с КМК (соответственно 42 и 28 %, $P < 0,0001$, наблюдение 39 мес, Д.М. Аронов и соавт.), а кардиальная смертность пациентов с КМК в 15,5 раза выше (31 и 2 % соответственно, $P < 0,001$, наблюдение 4,4 года), чем у больных без кальциноза [41].

Патогистологические исследования М.Ж. Thubrikar показало, что уже в возрасте 13–39 лет определяются скопления пенистых клеток в эндотелии ВА, желудочковой поверхности задней створки МК и всех створках АК, что свидетельствует об их раннем атеросклеротическом повреждении, а в пожилом возрасте – отложение кальция той же локализации, что позволяет предположить единую этиологию этих процессов [68].

W.C. Roberts и соавторы по данным аутопсий 200 больных с КМК в 84 % случаев выявили кальцификацию хотя бы одной ВА, в 69 % случаев – кальциноз АК [49, 50].

По данным S. Atar, наличие КМК у пациентов старше 65 лет по сравнению с больными без кальциноза ассоциируется с атеросклерозом ВА (88 по сравнению с 68 %, $P = 0,0004$), поражением ствола левой ВА (14 по сравнению с 4 %, $P = 0,009$), трехсосудистым поражением ВА (54 по сравнению с 33 %, $P = 0,002$); положительное прогностическое значение – 92 % [11]. Результаты мультивариантного анализа показали,

что КМК – независимый и наиболее существенный предиктор стеноза ВА ($P = 0,002$).

Связь кальциноза венечных артерий с кальцификацией клапанов и аорты

Кальцификация в сочетании со стенозом клапанов аорты является третьей по значимости причиной возникновения сердечно-сосудистой смерти. Кальцификация аорты приводит к снижению ее растяжимости, возрастанию как ортоградной, так и отраженной пульсовой волны, возрастанию систолического и пульсового артериального давления. Очевидной является связь между ригидностью аорты и сердечной недостаточностью, кальцификацией АК и АС, что, в частности, характерно для метаболического синдрома и СД 2-го типа [59]. До настоящего времени недостаточно изучено, является ли кальцификация экстракоронарных структур потенциальным индикатором ИБС. И хотя известно, что кальциноз аорты и клапанов сердца ассоциируется с ИБС, остается вопрос, какова прогностическая ценность кальцификации этих структур, выявленная при проведении эхокардиографии и компьютерной томографии (КТ) [30, 65, 66, 69].

Склероз АК имеет много общих факторов риска и патофизиологических механизмов с атеросклерозом. J. Takasu и соавторы показали тесную взаимосвязь между кальцинозом АК и ВА. Количество элементарного кальция, магния и фосфора, определенного с помощью спектрометрии на выделенных в серии вскрытий образцах ВА, АК, МК, восходящей части дуги аорты, были аналогичными, что дополнительно подтверждает определенную связь между кальцификацией различных структур сердца [61].

Кальцификация митрального кольца также тесно взаимосвязана с атеросклеротическим процессом в сосудах. A. Tepebbaum и соавторы показали связь между выраженным КМК, выявленным при двухмерной эхокардиографии, и тяжелым кальцинозом ВА по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Те же исследователи обнаружили, что, хотя женщины в период постменопаузы имели более высокую распространенность КМК, наличие значимого КМК является предиктором высокого коронарного кальциевого индекса (ККИ) и у мужчин, и у женщин. В результате исследований ученые сделали вывод, что оценка КМК не имеет дополнительного диагностического значения по сравнению с коли-

Таблица 1
Связь кальциноза венечных артерий с клапанной кальцификацией

Исследование	Методы	Результаты	Комментарии
J. Takasu и соавт. [61]	Бессимптомные больные (n=620) Обследование 2 раза за 12 мес	Значительная корреляция кальциноза АК и ВА в исходе с последующим прогрессивным увеличением	Большинство участников с кальцинозом АК и ККИ=0 в исходе не имели существенных отложений кальция при повторном сканировании
Y. Adler и соавт. [5]	Больные АГ (n=376)	Существенные отличия в среднем ККИ и количестве кальцинированных сосудов в группах с наличием кальциноза АК и без него	Подтверждает мнение о значительной ассоциации между наличием кальциноза АК и ВА по данным МСКТ
A. Tenenbaum и соавт. [64]	Больные АГ (n=522)	Выраженный КМК коррелировал с очень высоким ККИ и верифицированной ИБС	Исследование повышает роль эхокардиографии в косвенной диагностике ИБС
R. Cury и соавт. [17]	Больные без ИБС, которым МСКТ проводили с другой целью (n=420)	Присутствие кальциноза АК и МК (кольца и/или створок) и кальциноза нисходящей аорты увеличивало вероятность кальциноза ВА	Использовалась бальная система, аналогичная системе Agatston (которая реже применяется для оценки некоронарного кальция)
K. Pohle и соавт. [45]	Больные с кальцинозом АК на ЭЛКТ (n=104). Дважды определяли ККИ в среднем через 15,3 мес	Не выявлено существенной корреляции между кальцинозом АК и ВА в исходе	В динамике прогрессирование кальциноза ВА и АК существенно коррелировало. Высокие уровни ХС ЛПНП ассоциировались с прогрессированием обоих процессов, а лечение статинами замедляло их прогрессирование
S. Walsh и соавт. [71]	Больные, включенные в Фремингемское исследование, которым была проведена ЭЛКТ в 1997–1999 гг. (n=327)	Кальциноз грудного отдела аорты и ВА статистически не коррелировал с кальцинозом АК в группах больных, сопоставимых по возрасту и полу	Другой аспект изучения показал низкую чувствительность ЭЛКТ для выявления дегенеративного кальциноза АК

Примечание. ЭЛКТ – электронно-лучевая компьютерная томография. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

чественным измерением коронарного кальция с помощью КТ [64].

В противоположность этому, K. Pohle и H. Yamamoto, сопоставив уровень коронарной и экстракоронарной кальцификации с наличием стенозирующего атеросклероза по данным ангиографии, показали, что ККИ статистически значимо коррелирует с КМК и кальцинозом АК [45, 76].

Исследование, в котором больным с наличием КМК и без него проводили КВГ, показало, что стеноз одной ВА ≥ 70 % встречается в 89 и 75 % случаев ($P < 0,001$), трехсосудистое поражение – у 45 и 24 % пациентов ($P < 0,001$), поражение ствола левой ВА ≥ 50 % – у 13 и 5 % обследованных ($P = 0,009$) соответственно. Мультивариантный анализ этого исследования показал, что КМК – один из самых значимых предикторов атеросклероза ВА и может быть одним из проявлений атеросклероза ВА. Учитывая тот факт, что атеросклероз ВА чаще встречается у мужчин среднего возраста, а КМК у женщин в старшем возрасте (возможно, в связи с развитием постменопаузального остеопороза), нали-

чие КМК у мужчин рассматривается авторами исследования как важный фактор риска атеросклероза ВА. Также в пользу атеросклеротического генеза КМК свидетельствует значительное увеличение одного из маркеров атеросклероза – уровня антител к β_2 -гликопротеину I. При КМК с величиной кальцината более 5 мм этот показатель выявляется в 56 % случаев (по сравнению с 22 % без кальциноза, $P < 0,05$) [32].

В табл. 1 представлены важные исследования по данной проблеме.

В отличие от кальциноза ВА, который почти всегда атеросклеротического генеза (отложения в интимае), кальцинаты в аорте могут быть в интимае (в основном атеросклеротические) или в медиі – неатеросклеротические. Кальциноз аорты независимо взаимосвязан с риском развития и тяжестью течения ИБС. При проведении ЭЛКТ невозможно точно дифференцировать локализацию кальциноза – в интимае или медиі. Однако есть данные, что даже медиальная кальцификация аорты связана с повышением риска будущих сердечно-сосудистых событий, что связано с повышением жесткости аорты, увели-

Таблица 2
Взаимосвязь кальциноза аорты и венечных артерий

Исследование	Методы	Результаты	Комментарии
Y. Adler и соавт. [6]	Больные с ≥ 2 ФР атеросклероза, МСКТ (n=405)	Высокая корреляция кальциноза грудной аорты и ВА	Корреляция кальциноза аорты и ВА может лежать в основе как ИБС, так и цереброваскулярных заболеваний
J. Takasu и соавт. [62]	6814 женщин и мужчин (45–84 лет), MESA	Кальциноз грудной аорты – значимый предиктор кальцификации ВА независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска	Самая большая группа в исследовании MESA
A. Eisen и соавт. [22]	Больные со стабильной стенокардией (n=361)	Высокая корреляция кальциноза аорты и ВА	Высокая корреляция между кальцинозом аорты и кальцинозом АК и МК
N. Wong и соавт. [75]	Пациенты (20–79 лет) без ИБС (n=2740)	Высокая корреляция кальциноза аорты, ВА и АК	Дополнительная значимость измерения кальциноза грудной аорты и АК по сравнению с ВА в оценке 10-летнего сердечно-сосудистого риска
P. Raggi и соавт. [48]	Больные по самообращению (n=245)	Существенная корреляция кальциноза ВА и АК	Из всех изученных факторов риска только возраст, мужской пол и уровень липопротеина (а) были связаны с кальцинозом ВА

чением пульсового давления, которые сами по себе являются факторами риска ИБС [21].

Существует корреляция между кальцификацией ВА и грудной аорты, по неясным причинам более выраженная для нисходящего отдела грудной аорты по сравнению с восходящим [33]. N.D. Wong и соавторы обнаружили аналогичную корреляцию между кальцинозом нисходящей аорты, АК и ВА и установили дополнительную значимость измерения индекса кальцификации аорты и АК по сравнению с ККИ в оценке 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также они сообщили, что в то время как большинство факторов сердечно-сосудистого риска, таких как возраст, мужской пол и повышение уровня ХС ЛПНП, непосредственно связаны с вероятностью кальциноза всех перечисленных выше структур, наличие высокого диастолического артериального давления (ДАД) коррелирует с кальцификацией ВА, а низкое ДАД – с кальцинозом АК и аорты [75]. E.J. Kim и соавторы показали, что прогностическая ценность для диагностики стенозирующего атеросклероза при наличии кальциноза аорты составила 1,91; при кальцификации ВА – 2,82 и при выявлении кальциноза аорты и ВА – 3,77 ($P < 0,0001$) [35].

По данным недавних исследований, кальциноз аорты ассоциировался с повышением смертности от всех причин, независимо от наличия ИБС и кальцификации ВА. Корреляция кальциноза нисходящей аорты, АК/МК и ВА со степенью сердечно-сосудистого риска может обу-

словливать клиническое применение этих показателей в качестве дополнительного критерия повышенного сердечно-сосудистого риска.

В табл. 2 представлены основные исследования, показывающие взаимосвязь между кальцинозом ВА и кальцификацией аорты.

Некоторые ученые считают необходимым оценивать суммарный индекс кальцификации всех структур сердца – ВА, дуги аорты, клапанов сердца. A.I. Corciu и соавторы предложили использовать термин «индекс кальцификации сердца» – calcification score index (CSI) [16]. Они определили критерии CSI от 0 до 10 по результатам трансторакального ультразвукового исследования с учетом эхогенности, толщины и степени кальцификации структур:

Корень аорты (0–1)

0 – нормальная эхогенность, толщина стенки $< 2,2$ мм

1 – повышенная эхогенность, толщина стенки $\geq 2,2$ мм

Аортальный клапан (0–6) – оценивается отдельно каждая из створок

0 – нормальная эхогенность

1 – повышенная эхогенность

2 – кальциноз

Митральный клапан (0–3)

0 – нормальная эхогенность

1 – небольшая кальцификация (толщина < 2 мм, длина < 5 мм)

2 – умеренная кальцификация (толщина > 2 мм, длина > 5 мм)

3 – выраженная кальцификация (наличие «эхотени»)

При сопоставлении результатов CSI и коронароангиографии показано статистически достоверное увеличение индекса кальцификации сердца при наличии стенозирующего атеросклероза ВА ($P=0,003$). Также CSI коррелировал с другими факторами сердечно-сосудистого риска и повышением индекса массы миокарда.

Сосудистый кальциоз и остеопороз

Взаимосвязь сосудистой кальцификации с потерей костной массы показано в многочисленных эпидемиологических исследованиях.

Снижение плотности костной ткани (остеопороз) в период менопаузы сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности. В Фремингемском исследовании среди женщин с выраженным остеопорозом (по результатам рентгенографии пястной кости) была самая высокая заболеваемость ИБС. Низкая плотность костной ткани также ассоциировалась с аортальной кальцификацией по данным обычной рентгенографии и повышением субклинических суррогатных маркеров сосудистых заболеваний [18]. Так по данным С. Iribarren и соавторов, при обследовании 60 393 здоровых женщин, остеопороз выявлен у 70 %. При этом кальцификация аорты, наблюдавшаяся на рентгенограммах, была у 1,5 % женщин без остеопороза в возрасте 45–54 лет, у 5,7 % женщин в возрасте 55–64 лет и 15,9 % – в возрасте 65–89 лет (по сравнению с 32,4; 57,3 и 67,4 % женщин аналогичного возраста с остеопорозом) [34].

Однако, независимо от взаимосвязи между остеопорозом и сосудистой кальцификацией, причинно-следственная связь между этими процессами окончательно не доказана. Кальцификация сосудов сама по себе может повлиять на метаболизм костной ткани; стеноз артерий может приводить к уменьшению периферического кровоснабжения, подавлению функции клеток кости; ИБС может ограничивать физическую активность пациента – все эти причины могут приводить к потере костной массы [51].

Кроме того, и остеопороз, и кальцификация аорты увеличиваются с возрастом, а ассоциация между ними наблюдается почти исключительно у женщин, что вызывает сомнения, действительно ли эти процессы связаны между собой.

«Перераспределение» остеогенеза из скелета в сосудистую стенку было предложено,

чтобы объяснить взаимосвязь потери костной ткани и сосудистой кальцификации. Несколько факторов делают этот взгляд маловероятным. Во-первых, система гомеостаза кальция строго регулируется. Во-вторых, дисбаланс между количеством кальция, «утраченного» скелетом, который откладывается в сосудах, требует более сложного объяснения. В качестве общего посредника предложен дефицит эстрогенов: А.Е. Нак и соавторы показали, что связь между остеопорозом и прогрессированием кальциноза аорты наиболее выраженная у женщин в период менопаузы по сравнению с постменопаузой [29]. Однако исследования *in vitro*, доказавшие, что эстрадиол способствует кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, и большая часть последних исследований, подтверждающих неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты гормонзаместительной терапии, делают «защитную роль» эстрогенов менее вероятной.

Аналогичные результаты получили В. Sinnott и соавторы: степень кальцификации ВА имела обратную связь с плотностью кости у женщин в период постменопаузы ($P<0,0001$), но не у мужчин [58]. Однако после «поправки» на возраст эта ассоциация отсутствовала и у мужчин, и у женщин в период постменопаузы.

В ретроспективном исследовании Е. Schulz и соавторы у 2348 женщин изучали взаимосвязь между кальцификацией аорты, плотностью кости (по данным КТ) и частотой переломов позвоночника и шейки бедра. Авторы показали, учитывая поправку на возраст, что кальцификация аорты в 26 % случаев была предиктором изменений плотности костной ткани: у женщин с остеопорозом в 4,8 раза выше была частота переломов позвоночника и в 2,9 раза – переломов бедра, по сравнению с пациентками без кальцификации аорты [57].

Коронарный кальциевый индекс и прогноз: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью

Риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает почти линейно с увеличением ККИ. Это показано во многих исследованиях (табл. 3). Основной проблемой при сравнении этих исследований является отсутствие стандартизации методологии тестирования и оценки результатов. Результаты варьируют в зависимости от толщины срезов при проведении КТ, от того, на

какие группы были разделены пациенты по ККИ и какие сердечно-сосудистые события оценивали как конечные точки [13, 40, 56, 60].

Отсутствие кальцификации ВА ассоциируется с низким годовым риском сердечно-сосудистых событий – 0,06–0,11 % и 10-летней выживаемостью 99,4 %. Само присутствие коронарного кальция не несет четкой прогностической информации: относительный риск ИБС колеблется от 1,36 до 10,75. У пациентов с высоким ККИ относительный риск достаточно высокий: так, у больных с ККИ 400 и выше риск возрастает до 26 раз по сравнению с лицами без кальциноза ВА. Для пациентов с очень высоким ККИ (1000 и выше) риск инфаркта миокарда (ИМ) и/или коронарной смерти в течение 1 года – более 25 %. M.J. Budoff и соавторы в большом исследовании (25 253 пациентов, средняя продолжительность наблюдения – 6,8 года) установили тесную взаимосвязь между общей смертностью и увеличением ККИ. Также они выявили ухудшение прогноза с ростом числа кальцинированных сосудов [14].

Результаты недавнего проспективного исследования R.C. Detrano, N.D. Wong показали, что бессимптомные пациенты, у которых был выявлен коронарный кальций, в 3 раза чаще нуждались в реваскуляризации или имели впервые возникшую стенокардию, ИМ или внезапную смерть по сравнению с пациентами без кальциноза ВА [19, 74].

Прогностическое значение кальцификации ВА справедливо и для пациентов с СД: в исследовании P. Raggi прогностическая значимость коронарного кальциноза для смертности от всех причин была одинаковой как для больных СД, так и для пациентов без СД [47]. В другом исследовании, с участием бессимптомных пациентов с СД, D.V. Anand и соавторы показали, что ценность ККИ для прогноза кардиоваскулярных событий превосходит все обычные сердечно-сосудистые факторы риска [7].

Кальциноз ВА также имеет большое прогностическое значение для женщин; P. Raggi и соавторы показали более высокую смертность от всех причин у женщин с увеличением ККИ и повышение риска неблагоприятных коронарных событий в 5,2 раза по сравнению с пациентками без кальцификации [48]. Интересно, что при одинаковом значении ККИ женщины имели большую вероятность смерти, чем мужчины.

У пациентов с заболеваниями почек прогностическая значимость кальциноза ВА остается неясной. Кальцификация у этих пациентов происходит не только в интимае, как при атеросклерозе, но и в медиис сосудов, что связано с эктопическим отложением кальция при выраженной почечной недостаточности и может не всегда коррелировать с атеросклерозом ВА.

Существует мнение о необходимости использовать специфические процентиля при определении ККИ в зависимости от возраста, пола и расы пациента в связи со значительными различиями в кальцификации ВА среди различных возрастных, этнических и гендерных групп [20]. Однако M.J. Budoff и соавторы в недавнем анализе пациентов, вошедших в исследование MESA, показали, что использование абсолютных значений ККИ лучше, чем процентиля, для конкретных групп пациентов. Добавление ККИ к общепринятым факторам риска по данным MESA позволило реклассифицировать больных с промежуточным риском: в 55 % случаев категория риска повышается, а в 21 % – понижается ($P < 0,001$) [15].

В настоящее время еще недостаточно информации о влиянии кальциноза ВА на сердечно-сосудистые осложнения после перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики. Исходы после выполнения данного вмешательства оценивали в исследованиях ACUTY и HORIZONT у 6855 пациентов с острым коронарным синдромом в течение 1 года наблюдения [25, 39]. Пациенты были разделены на две группы – с умеренным / выраженным кальцинозом ВА ($n=2190$) и без кальциноза / незначительным кальцинозом ВА ($n=4655$). Наличие умеренной / выраженной кальцификации ассоциировалось с более частыми случаями смерти от всех причин (соответственно 4,6 и 2,8 %, $P=0,0002$), сердечно-сосудистой смерти (3,1 и 1,8 %, $P=0,001$), ИМ с зубцом Q (2,6 и 1,6 %, $P=0,004$), смерти от ИМ (11,3 и 9,5 %, $P=0,01$), тромбозов в стенте (2,7 и 1,7 %, $P=0,007$), повторных реваскуляризаций в целевом сосуде (9,4 и 7,5 %, $P=0,02$) и в целевом стенозе (8,2 и 6,0 %, $P=0,002$), а также комбинированной конечной точки – смерть, ИМ, повторная реваскуляризация (16,1 и 12,9 %, $P=0,001$). При мультивариантном анализе наличие умеренного / выраженного кальциноза ВА было независимым предиктором тромбоза стента и реваскуляризации.

Таблица 3
Взаимосвязь кальциноза венечных артерий с сердечно-сосудистым прогнозом

Исследование	Конечная точка	Количество пациентов	Средний период наблюдения	ККИ	ОР (95 % ДИ)	Комментарии
Y. Arad и соавт. [9]	Коронарная смерть, нефатальный ИМ, реваскуляризация	1172 бессимптомных лиц	3,6 года	≥ 80 ≥ 160 ≥ 600	22,3 (5,1–97,4) 22,2 (6,4–77,4) 20,3 (7,8–53,1)	Положительное и отрицательное прогностическое значение и специфичность были прогрессивно более высокими с увеличением ККИ
N. Wong и соавт. [74]	Сердечно-сосудистые события, включая ИМ, инсульт, реваскуляризацию	926 бессимптомных лиц	3,3 года	1–15 16–80 81–270 > 271	0,72 3,29 4,5 8,8	Отмечена взаимосвязь между ККИ и последующими сердечно-сосудистыми событиями
M. Pletcher и соавт. [44]	ИМ и коронарная смерть	3970 пациентов	32–43 мес	0 1–100 101–400 > 400	1 2,1 (1,6–2,9) 5,4 (2,2–13) 10 (3,1–34)	Стандартизированные результаты 4 исследований. Анализ проведен с учетом установленных факторов риска ИБС
R. Greenland и соавт. [28]	ИМ и коронарная смерть	1029 бессимптомных лиц	84 мес	0 1–100 101–300 > 300	1 1,5 (0,7–2,9) 2,1 (1,0–4,3) 3,9 (2,1+–7,3)	Подтверждено прогностическое значение высоких уровней ККИ
A. Taylor и соавт. [63]	Нестабильная стенокардия, ИМ, коронарная смерть	1907 бессимптомных молодых лиц (возраст – в среднем 42,9 года)	36 мес	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 10,75 (2,23–51,84)	Анализ проведен с учетом Фремингемской шкалы риска семейного анамнеза ИБС
G. Kondos и соавт. [37]	ИМ и коронарная смерть	4151 бессимптомный мужчина (возраст – в среднем 50 лет) 1484 бессимптомных женщин (возраст – в среднем 50 лет)	(37±12) мес (37±12) мес	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+) Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 3,86 (1,17–12,70) 1 1,53 (0,23–10,09)	Использована пропорциональная регрессионная модель Кокса с учетом факторов риска (возраст, курение, СД, АГ, гиперхолестеринемия)
L. Shaw и соавт. [53]	Смерть от всех причин	10 377 бессимптомных лиц	5 лет	11–100 101–400 401–1000 > 1000	1,64 (1,12–2,41) 1,74 (1,16–2,61) 2,54 (1,62; 3,99) 4,03 (2,52; 6,40)	При анализе риска по пропорциональной регрессионной модели возраст и ККИ были самыми сильными предикторами смертности
R. Vliagenthart и соавт. [70]	ИМ и коронарная смерть	1795 бессимптомных лиц пожилого возраста (возраст – в среднем 71,1 года)	3,3 года	0–100 101–400 401–1000 > 1000	1 2,7 (1,0–7,7) 4,1 (1,4–11,6) 8,1 (2,9–22,3)	Скорректировано по факторам риска (ИМТ, АГ, уровни общего холестерина и ХС ЛПВП, курение, СД, семейный анамнез ИМ)
Y. Arad и соавт. [8]	ИМ, коронарная смерть и реваскуляризация	4613 бессимптомных лиц (59±6 лет)	4,3 года	0 1–99 100–339 ≥ 400	1 1,9 (0,8–4,2) 10,2 (4,8–21,6) 26,2 (12,6–53,7)	Подтверждает положительное прогностическое значение высокого ККИ

Таблица 3. Продолжение

Исследование	Конечная точка	Количество пациентов	Средний период наблюдения	ККИ	ОР (95 % ДИ)	Комментарии
A. Folsom и соавт. [24]	ИМ, стенокардия, инсульт, фатальные сердечно-сосудистые заболевания	6698 бессимптомных лиц (45–84 лет)	5,3 года	0 1–88 88–6315	1 2,6 (1,6–4,0) 6,0 (3,9–7,1)	Скорректировано по возрасту, полу, расе
S. Lakoski и соавт. [38]	ИМ, коронарная смерть, реваскуляризация и стенокардия	3601 бессимптомная женщина (60±9 лет)	3,75 года	0 1–99 100–299 ≥ 300	1 2,4 (0,8–7,3) 1,5 (0,3–8,3) 8,3 (2,3–30,0)	Скорректировано по возрасту, этнической принадлежности, ИМТ, ХС ЛПНП, АГ, курению, семейному анамнезу, использованию эстрогенов и статинов
M. Budoff и соавт. [14]	Смерть от всех причин	25 253 бессимптомных лиц	6,8 года	1–10 11–100 101–399 400–699 700–999 ≥ 1000	1,31 (1,23–1,39) 1,48 (0,71–3,07) 3,84 (2,20–6,68) 5,78 (3,00–11,16) 6,47 (3,37–12,43) 9,36 (5,36–16,33)	Самое крупное и продолжительное исследование. Прогностическая ценность определения ККИ дополняет Фремингемскую шкалу риска
P. Raggi и соавт. [47]	Смерть от всех причин	9474 бессимптомных лиц без СД ((53±10) лет) 903 с СД ((57±10) лет)	(5,0±3,5) года (5,0±3,5) года	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+) Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 1,44 (1,16–1,80) 1 1,36 (1,21–1,54)	Пациенты с СД и без СД с ККИ=0 показали одинаковую выживаемость
A. Becker и соавт. [12]	ИМ и коронарная смерть	1726 бессимптомных лиц	(40,3±7,3) мес	0–10 11–100 101–400 > 400	М/Ж 1/1 1,7/1,9 4,1/4,5 6,8/7,9	Кальциноз АК более чувствителен, чем традиционные факторы риска в предсказании сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с промежуточным риском
R. Detrano и соавт. (MESA) [19]	ИМ и коронарная смерть	6722 пациента без установленных сердечно-сосудистых заболеваний	3,9 года	0 1–100 101–300 > 300	1 3,89 7,08 6,84	В исследовании представлено наибольшее число пациентов неевропеоидной расы и продемонстрирована эквивалентная прогностическая ценность ККИ у представителей всех основных расовых групп

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Возможности стратификации риска и рекомендации для проведения количественного определения кальция в венечных артериях

Количественная оценка кальцификации ВА позволяет уточнить прогноз у пациентов с ИБС,

особенно в группе с промежуточной степенью риска, по сравнению с оценкой только традиционных факторов риска по уже существующим алгоритмам: Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score, FRS), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP)

III и шкала оценки риска SCORE, что позволяет потенциально уменьшить частоту осложнений в общей популяции. Включение данного показателя в алгоритмы расчета риска осложнений ИБС достоверно повышает чувствительность и специфичность прогнозирования. В недавно опубликованном обзоре, включившем в общей сложности 31 397 пациентов, представлены данные 9 отдельных исследований. Использование ККИ повышает точность прогнозирования на 14–36 %, что сравнимо или превышает показатели для других инструментальных методов обследования, позволяющих диагностировать субклинические проявления атеросклероза [3, 46, 52, 73].

Потенциальные преимущества определения кальцификации ВА должны быть сопоставлены с реальной стоимостью самой процедуры и необходимостью дальнейшего обследования и лечения в зависимости от результатов сканирования ВА. L.J. Shaw и соавторы изучили дальнейшую диагностическую тактику у 1361 пациента на протяжении в среднем 4 лет после сканирования ВА и сообщили, что использование дальнейших неинвазивных и инвазивных методик зависело от ККИ [54]. Большинство (78 %) пациентов имели ККИ ≤ 100 баллов и не нуждались в дальнейших обследованиях. Менее чем одному проценту пациентов с ККИ ≤ 1000 и только 19,4 % с ККИ ≥ 1000 в дальнейшем была проведена инвазивная коронароангиография.

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) в руководстве 2007 г. рекомендует проведение МСКТ для определение ККА как перспективное направление, которое наиболее актуально для обследования бессимптомных лиц с повышенным риском возникновения ИБС, у которых могут быть применены превентивные меры – модификация образа жизни и, при необходимости, фармакотерапевтические вмешательства с целью снижения риска развития ИБС [27].

Учитывая патофизиологические механизмы и известные эффекты статинов, высказано предположение о том, что динамику роста ККИ можно использовать при оценке эффективности лечения этой группой препаратов. Несколько небольших рандомизированных клинических исследований проведено для тестирования этой гипотезы. В исследовании SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) Houslay и соавторы рандомизирова-

ли 102 пациентов, получавших аторвастатин или плацебо. Повторную КТ проводили через 2 года наблюдения. Несмотря на достоверное снижение уровней ХС ЛПНП и С-реактивного белка в группе получавших статины, ККИ у них достоверно повысился (26 % в год в группе аторвастатина по сравнению с 18 % в год в группе плацебо) [31]. Подобные результаты получены J.G. Terry, которые не выявили значимых различий в прогрессировании ККИ у 80 пациентов, леченных симвастатином или плацебо на протяжении 12 мес (9 и 5 % соответственно, различия недостоверны) [67]. A. Schmermund и соавторы не наблюдали уменьшения прогрессирования кальцификации ВА у 366 больных, получавших 10 и 80 мг аторвастатина на протяжении 12 мес, несмотря на достоверное (на 20 %) снижение уровня ХС ЛПНП во второй группе. В 5 рандомизированных исследованиях (2273 больных) не подтвердили позитивного влияния на замедление кальцификации, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП [31, 48, 55, 67]. В 2 нерандомизированных исследованиях показали замедление прогрессирования, связанное со снижением содержания ХС ЛПНП (< 100 мг/дл), при использовании церивастатина.

Потенциально динамика кальцификации может иметь большее прогностическое значение, чем традиционные факторы риска, представляющие собой статические параметры. Например, если базальный уровень ККИ отражает уже имеющееся проявление атеросклероза, то его динамика может адекватно отражать текущую активность заболевания и оценивать изменения с течением времени или под влиянием терапевтических вмешательств. Тем не менее, измерение динамики ККИ при помощи МСКТ встречается с определенными техническими сложностями. При сравнении его абсолютных значений в динамике возможна переоценка прогрессирования атеросклероза у пациентов с высокими исходными значениями, а при сравнении процентных изменений – его недооценка в группе низких базальных значений. АНА не рекомендует повторное определение ККИ для оценки эффективности терапии и стратификации риска. В руководстве 2007 г. Американская коллегия кардиологов (ACC) / АНА не рекомендуют определение ККИ у лиц с низким риском (например 10-летний риск ИБС < 10 %) или для скрининга населения, учитывая сложность и стоимость процедуры. По их мнению, у

пациентов с промежуточным риском целесообразно рассмотреть измерение ККИ с целью получения дополнительной информации для прогнозирования рисков. На основании полученных результатов пациенты с высоким ККИ могут быть зачислены или переведены в группу более высокой степени риска, и последующая тактика ведения пациента может быть изменена. Согласно американским рекомендациям 2012 г., скрининг кальцификации ВА также может быть проведен для специальных целей (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств В): при сомнительных результатах нагрузочного тестирования, для определения причины кардиомиопатии (ишемическая или неишемическая), у бессимптомных пациентов с промежуточным риском [27].

Литература

- Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз – век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга) // *Клин. мед.*– 2004.– № 12.– С. 69–73.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Титов Е.Ю. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза // *Укр. кардіол. журн.*– 2010.– № 1.– С. 96–103.
- Копица Н.П., Дыкун И.Я. Возможности стратификации риска развития осложнений ИБС у пациентов без выраженной клинической симптоматики на основании количественного определения кальция в коронарных артериях // *Кардиология: от науки к практике.*– 2012.– № 1.– С. 4–5.
- Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system // *Atherosclerosis.*– 2001.– Vol. 155 (1).– P. 1–8.
- Adler Y., Shemesh J., Tenenbaum A. et al. Aortic valve calcium on spiral computed tomography (dual slice mode) is associated with advanced coronary calcium in hypertensive patients // *Coron. Artery Dis.*– 2002.– Vol. 13 (4).– P. 209–213.
- Adler V., Fisman E.Z., Shemesh J. et al. Spiral computed tomography evidence of close correlation between coronary and thoracic aorta calcifications // *Atherosclerosis.*– 2004.– Vol. 176 (1).– P. 133–138.
- Anand D.V., Lim E., Hopkins D. et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27 (6).– P. 713–721.
- Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K. et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 36 (4).– P. 1253–1260.
- Arad Y., Newstein D., Cadet F. et al. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 2001.– Vol. 21 (12).– P. 2051–2058.
- Arumugam S.B., Sankar N.M., Cherian K.M. Osseous metaplasia with functioning marrow in a calcified aortic valve // *J. Cardiovasc. Surg.*– 1995.– Vol. 10.– P. 610–611.
- Atar S., Jeon D.S., Luo H. et al. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old // *Heart.*– 2003.– Vol. 89.– P. 161–164.
- Becker A., Leber A., Becker C. et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals // *Amer. Heart J.*– 2008.– Vol. 155 (1).– P. 154–160.
- Budoff M.J., Diamond G.A., Raggi P. et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography // *Circulation.*– 2002.– Vol. 105 (15).– P. 1791–1796.
- Budoff M.J., Shaw U., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25 253 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (18).– P. 1860–1870.
- Budoff M.J., Nasir K., McClelland R.L. et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (4).– P. 345–352.
- Corciu A.I., Delturco S., Sicari R. et al. Common pathogenetic features between calcific aortic stenosis and atherosclerosis: role of receptor for advanced glycation end-products // *Recent. Prog. Med.*– 2010.– Vol. 101 (10).– P. 413–417.
- Cury R.C., Ferencik M., Hoffmann U. et al. Epidemiology and association of vascular and valvular calcium quantified by multi-detector computed tomography in elderly asymptomatic subjects // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 94 (3).– P. 348–351.
- Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids // *Intern. J. Epidemiology.*– 2002.– Vol. 31.– P. 737–741.
- Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358 (13).– P. 1336–1345.
- Diez R.A.V., Detrano R., Jackson S. et al. Acculturation and socioeconomic position as predictors of coronary calcification in a multiethnic sample // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (11).– P. 1557–1565.
- Dweck M.R., Khaw H.J., Sng G.K.Z. et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? // *Eur. Heart J.*– Advance Access published.– 2013.– P. 1–8.
- Eisen A., Tenenbaum A., Koren-Morag N. et al. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118 (13).– P. 1328–1334.
- Feldman T., Glagov S., Carroll J.D. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*– 1993.– Vol. 29.– P. 1–7.
- Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168 (12).– P. 1333–1339.
- Genereux P., Madhavan M.V., Mintz G.S. et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (18).– P. 1845–1854.
- Gonzalez A.L.F., Montero J.A., Martínez A. et al. Osseous metaplasia and hematopoietic bone marrow in a calcified aortic valve // *Tex Heart Inst. J.*– 1997.– Vol. 24 (3).– P. 232.
- Greenland P., Bonow R., Brundage B. et al. ACCF/AHA 2007 Clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 378–402.
- Greenland P., LaBree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291 (2).– P. 210–215.
- Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M. et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2000.– Vol. 20.– P. 1926–1931.
- Ho J., FitzGerald S., Carnaday J. et al. Relation of aortic valve calcium to myocardial ischemic perfusion in individuals with a low

- coronary artery calcium score // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (11).– P. 1535–1537.
31. Houslay E.S., Cowell S.J., Prescott R.J. et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 1207–1212.
32. Howe W.O., Dajani K. The Use of 64 Slice Multi-Detector Computed Tomography for the Detection of Mitral Annular Calcification and its Relationship to Coronary Calcification In Low to Intermediate Risk Patients // *J. Cardiovascular Computed Tomography.*– 2008.– Vol. 2 (4S).– P. 1–2.
33. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N. et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study // *Am. J. Epidemiol.*– 2009.– Vol. 169 (2).– P. 186–194.
34. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B. et al. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease stroke and peripheral vascular disease // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283 (21).– P. 2810–2815.
35. Kim E.J., Yong H.S., Seo H.S. et al. Association between aortic calcification and stable obstructive coronary artery disease // *Intern. J. Cardiology.*– 2011.– Vol. 153.– P. 192–195.
36. Kim K.M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media // *Fed. Proc.*– 1976.– Vol. 35 (2).– P. 156–162.
37. Kondos G.T., Hoff J.A., Sevrukov A. et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107 (20).– P. 2571–2576.
38. Lakoski S.G., Greenland P., Wong N.D. et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as «low risk» based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.*– 2007.– Vol. 167 (22).– P. 2437–2442.
39. Lansky A.J., Goto K., Cristea E. et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2010.– Vol. 3 (4).– P. 308–316.
40. Margolis J.R., Chen J.T., Kong Y. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases // *Radiology.*– 1980.– Vol. 137 (3).– P. 609–616.
41. Nair C.K., Subdhakaran C., Aronow W.S. et al. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects // *Am. J. Cardiol.*– 1984.– Vol. 54.– P. 1286–1287.
42. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M. et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 1996.– Vol. 16 (4).– P. 523–532.
43. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis // *Heart.*– 2001.– Vol. 85.– P. 635–638.
44. Pletcher M.J., Tice J.A., Pignone M. et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*– 2004.– Vol. 164 (12).– P. 1285–1292.
45. Pohle K., Maffert R., Ropers D. et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (16).– P. 1927–1932.
46. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303 (16).– P. 1610–1616.
47. Raggi P., Shaw L.J., Berman D.S. et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43 (9).– P. 1663–1669.
48. Raggi P., Callister T.Q., Shaw U. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 2004.– Vol. 24.– P. 1272–1277.
49. Roberts W.C. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve // *Am. J. Cardiol.*– 1983.– Vol. 51.– P. 1005–1028.
50. Roberts W.C. The senile cardiac calcification syndrome // *Am. J. Cardiol.*– 1986.– Vol. 58.– P. 572–574.
51. Rubin M.R., Silverberg S.J. Editorial: vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.*– 2004.– Vol. 89 (19).– P. 4243–4245.
52. Sharma R.K., Sharma R.K., Voelker D.J. et al. Cardiac risk stratification: Role of the coronary calcium score // *Vascular Health and Risk Management.*– 2010.– Vol. 6.– P. 603–610.
53. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E. et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality // *Radiology.*– 2003.– Vol. 228 (3).– P. 826–833.
54. Shaw L.J., Min J.K., Budoff M. et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (14).– P. 1258–1267.
55. Schmermund A., Achenbach S., Budde T. et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113 (3).– P. 427–437.
56. Schmermund A., Denktas A.E., Rumberger J.A. et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1999.– Vol. 34 (3).– P. 777–786.
57. Schulz E., Arfai K, Liu X. et al. Aortic-calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2004.– Vol. 89.– P. 4246–4253.
58. Sinnott B., Syed I., Sevrukov A. et al. Coronary Calcification and Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women Are Independent Processes Associated with Aging // *Calcif. Tissue Int.*– 2006.– Vol. 78.– P. 195–202.
59. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 29 (3).– P. 630–634.
60. Sung J., Lim S.J., Choe Y. et al. Comparison of the coronary calcium score with the estimated coronary risk // *Coron. Artery Dis.*– 2008.– Vol. 19 (7).– P. 475–479.
61. Takasu J., Shavelle D.M., O'Brien K.D.: et al. Association between progression of aortic valve calcification and coronary calcification: assessment by electron beam tomography // *Acad. Radiol.*– 2005.– Vol. 12 (3).– P. 298–304.
62. Takasu J., Budoff M.J., O'Brien K.D. et al. Relationship between coronary artery and descending thoracic aortic calcification as detected by computed tomography: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 2009.– Vol. 204 (2).– P. 440–446.
63. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I. et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46 (5).– P. 807–814.
64. Tenenbaum A., Shemesh J., Fisman E.Z. et al. Advanced mitral annular calcification is associated with severe coronary calcification on fast dual spiral computed tomography // *Invest. Radiol.*– 2000.– Vol. 35 (3).– P. 193–198.
65. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Pines A. et al. Gender paradox in cardiac calcium deposits in middle-aged and elderly patients: mitral annular and coronary calcifications interrelationship // *Maturitas.*– 2000.– Vol. 36 (1).– P. 35–42.
66. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Shemesh J. et al. Combined coronary and mitral annulus calcium detection in the non-invasive diagnosis of coronary artery disease in patients with systemic hypertension // *Coron. Artery Dis.*– 2002.– Vol. 13 (2).– P. 113–117.
67. Terry J.G., Carr J.J., Kouba E.O. et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from

- the Coronary Artery calcification Treatment with Zocor [CATZ] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 1714–1717.
68. Thubrikar M.J., Deck J.D., Aouad J. et al. Intramural stress lesions of the aorticas a causative factor in atherosclerotic valve // *Atherosclerosis.*– 1985.– Vol. 55.– P. 299–311.
69. Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 213 (1).– P. 166–172
70. Vliegenthart R., Oudkerk M., Hofman A. et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (4).– P. 572–577.
71. Walsh C.R., Larson M.G., Kupka M.J. et al. Association of aortic valve calcium detected by electron beam computed tomography with ecardiographic aortic valve disease and with calcium deposits in the coronary arteries and thoracic aorta // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93 (4).– P. 421–425.
72. Watanabe Y., Kokubo H., Miyagawa-Tomita S. et al. Activation of Notch1 signaling in cardiogenic mesoderm induces abnormal heart morphogenesis in mouse // *Development.*– 2006.– Vol. 133.– P. 1625–1634.
73. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39 (2).– P. 225–230.
74. Wong N.D., Budoff M.J., Pio J. et al. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and gender-specific quartiles // *Am. Heart J.*– 2002.– Vol. 143.– P. 456–459.
75. Wong N.D., Sciammarella M., Arad Y. et al. Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment // *Am. J. Cardiol.*– 2003.– Vol. 92 (8).– P. 951–955.
76. Yamamoto H., Shavelle D., Takasu J. et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease // *Am. Heart J.*– 2003.– Vol. 146 (1).– P. 153–159.

Поступила 23.02.2015 г.

Кальциноз вінцевих артерій, аорти, клапанів серця та ішемічна хвороба серця: патофізіологія, взаємозв'язок, прогноз, стратифікація ризику. Частина 3. Взаємозв'язок кальцифікації вінцевих артерій з кальцинозом інших локалізацій (аорта, клапани серця), остеопорозом. Можливості прогнозу і стратифікації ризику

М.І. Лутай, І.П. Голікова

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Ризик серцево-судинних захворювань зростає майже лінійно зі збільшенням коронарного кальцієвого індексу (ККІ). Відсутність кальцифікації вінцевих артерій (ВА) асоціюється з низьким річним ризиком серцево-судинних подій (0,06–0,11 %) і виживанням упродовж 10 років 99,4 %. Кількісна оцінка кальцифікації ВА дозволяє уточнити прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, особливо в групі з проміжним ступенем ризику, порівняно з оцінкою тільки традиційних чинників ризику за чинними алгоритмами: Фремінгемскою шкалою ризику, АТР ІІІ, шкалою SCORE. Склероз і кальциноз клапанів серця й аорти мають багато спільних чинників і патофізіологічних механізмів з атеросклерозом. Враховуючи кореляції цих показників з ККІ, виявлення кальцинозу низхідної аорти, аортального або мітрального клапанів може бути додатковим критерієм підвищеного серцево-судинного ризику в безсимптомних або малосимптомних пацієнтів. На теперішній час не доведено причинно-наслідковий зв'язок між процесами атеросклерозу, судинної кальцифікації й остеопорозом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, кальциноз вінцевих артерій, коронарний кальцієвий індекс, кальциноз аорти, кальциноз клапанів серця, прогноз, стратифікація ризику.

Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 3. The relationship of calcification of the coronary arteries with calcification at other sites (the aorta, heart valves), osteoporosis. The possibilities of prognosis and risk stratification

М.І. Lutai, I.P. Golikova

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Coronary calcium index (CCI) is linearly related to the development of cardiovascular diseases. Therefore, CCI scoring may be a valuable noninvasive imaging modality to perform cardiovascular risk stratification in asymptomatic patients, providing predictive information beyond traditional risk factors (the Framingham risk score, АТР ІІІ, SCORE scale). The absence of coronary artery calcification is associated with low annual risk of cardiovascular events (0.06–0.11 %) and 10-year survival (99.4 %). It certainly provides background for the aggressive management of coronary artery disease in asymptomatic patients. Sclerosis and calcification of heart valves and thoracic aorta have factors and pathophysiological mechanisms common to atherosclerosis. Correlation of these parameters with CCI, identification of calcification in the descending aorta, aortic and mitral valves may serve as an additional criterion of increased cardiovascular risk in asymptomatic and low-symptomatic patients. At the same time, there is still no proven causation link between atherosclerosis, vascular calcification and osteoporosis.

Key words: ischemic heart disease, calcification of the coronary arteries, coronary calcium index, valvular heart disease, prognosis, risk stratification.