

Зыков М. В.¹, Хрячкова О. Н.¹, Кашталап В. В.^{1,2},
Быкова И. С.¹, Коков А. Н.¹, Шибанова И. А.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

ДИНАМИКА КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ЕЕ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коронарная кальцификация, остеопенический синдром, отдаленный прогноз.

Ссылка для цитирования: Зыков М. В., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В., Быкова И. С., Коков А. Н., Шибанова И. А., Барбараш О. Л. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. Кардиология. 2019;59(4):12–20.

Резюме

Цель исследования. Изучить связь степени выраженности кальцификации коронарных артерий (КА), остеопенического синдрома (ОС) и клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (3–5 лет) наблюдения. **Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены 111 мужчин, госпитализированных для проведения КШ с использованием искусственного кровообращения. Всем пациентам выполнены цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), полипроекционная коронарография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА для оценки степени кальциноза, денситометрия шейки бедренной кости. Кальциевый индекс сосудов определяли по методу Агатстона. В динамике через 3–5 лет наблюдения у 111 пациентов оценили прогноз (статус жив/умер). Средняя длительность периода наблюдения составила 4,2 года. Летальность за время наблюдения у пациентов после КШ составила 11,7% (умерли 13 больных). Из всех 98 выживших 59 повторно проведены ЦДС БЦА и МСКТ КА с подсчетом баллов кальцификации КА. **Результаты.** Выраженный кальциноз КА перед КШ выявлен у 57,6% пациентов. Установлено, что из всех клиничко-анамнестических факторов с летальностью ассоциирован только фактор риска – курение (отношение шансов 9,8 при 95% доверительном интервале от 1,2 до 78,1; $p=0,01$). Не получено ассоциации летальности с индексом кальциноза КА, оценкой по шкале SYNTAX, ОС, поражением БЦА. Относительно комбинированной конечной точки (смерть, возвратная стенокардия, инфаркт миокарда) выявлена лишь тенденция к повышению медианы (нижний и верхний квартили) индекса кальциноза КА на 15% у пациентов с неблагоприятным прогнозом: с 571,55 (182,85–1174,65) до 657,55 (248,40–1064,0) балла ($p=0,087$). Установлено, что в группе с исходным индексом коронарной кальцификации более 400 в 2 раза чаще выявлялись курильщики ($p=0,026$) и в 1,4 раза чаще – пациенты с поражением более 3 КА ($p=0,037$). На дооперационном этапе выявлены связи кальциевого индекса КА с Т-критерием, характеризующим наличие ОС ($r=-0,24$; $p=0,06$), балльной оценкой тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ($r=0,26$; $p=0,041$), количеством пораженных КА ($r=0,25$; $p=0,048$). При повторном обследовании через 3–5 лет наблюдения после КШ определена средней силы положительная корреляция между тяжестью кальцификации КА и выраженностью стенозов БЦА ($r=0,28$; $p=0,029$). Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что достоверным предиктором повышения кальциевого индекса в течение 3–5 лет наблюдения оказались только исходно (до операции КШ) более высокие значения Т-критерия, оцененного по данным денситометрии бедренной кости. **Заключение.** У пациентов с ИБС мужского пола в течение 3–5 лет наблюдения после КШ выявлена разнонаправленная динамика кальциноза КА, однако в 66% случаев это было прогрессирующее течение. Выявлена связь между коронарным кальцинозом и курением, снижением Т-критерия, определяемого по данным денситометрии бедренной кости до выполнения КШ. В отдаленном периоде наблюдения установлена зависимость между тяжестью поражения БЦА и коронарным кальцинозом. Определена отрицательная связь между прогрессированием кальцификации КА и исходным нарушением минеральной плотности бедренной кости.

Zykov M. V.¹, Hryachkova O. N.¹, Kashtalap V. V.^{1,2},
Bykova I. S.¹, Kokov A. N.¹, Shibanova I. A.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

DYNAMICS OF CORONARY CALCIFICATION AND ITS ASSOCIATION WITH THE CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND OSTEOPENIC SYNDROME

Keywords: coronary artery bypass grafting; coronary calcification; osteopenic syndrome; long-term prognosis.

For citation: Zykov M. V., Hryachkova O. N., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Kokov A. N., Shibanova I. A., Barbarash O. L. Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome. Kardiologiia. 2019;59(4):12–20.

SUMMARY

Purpose: to study the relationship between degree of calcification of coronary arteries, osteopenic syndrome, and clinical course of ischemic heart disease (IHD) during 3–5 years of follow-up in men after coronary artery bypass grafting (CABG). **Materials and methods.** We included in this prospective study 111 men admitted for CABG under cardiopulmonary bypass. All patients underwent color duplex scanning (CDS) of brachiocephalic arteries (BCA), coronary angiography, multislice computed tomography (MSCT) of coronary arteries (CAs) to assess the degree of calcification, densitometry of femoral neck. Cardiac calcium score of the vessels was assessed by the Agatston method. After 3–5 (mean 4.2) years we assessed dead or alive status of 111 patients. Mortality during follow-up was 11.7% (n=13). In 59 of 98 survived patients we repeated CDS of BCA and MSCT of CAs with calculation of CA calcification scores. **Results.** Significant CA calcification prior to CABG was detected in more than half of the patients (57.6%). Among all clinical and anamnestic factors only one risk factor – smoking was associated with mortality (odds ratio [OR] 9.8, 95% confidence interval [CI] 1.2–78.1, $\chi^2=6.6$, $p=0.01$). There were no association of mortality with index of CA calcification, Syntax score, osteopenic syndrome and BCA involvement. In the group of patients with baseline coronary calcification index >400 there were more smokers ($p=0.026$) and patients with lesions in >3 CAs ($p=0.037$) compared with the group with values ≤ 400 . At the preoperative stage we revealed associations of CAs calcification index with T-test characterizing presence of the osteopenic syndrome ($r=-0.24$, $p=0.06$), Syntax score ($r=0.26$, $p=0.041$), and number of affected CAs ($r=0.25$, $p=0.048$). At repeated examination 3–5 years after CABG a medium positive correlation was detected between the severity of CA calcification and the severity of BCA stenoses ($r=0.28$, $p=0.029$). Linear regression analysis with stepwise selection identified baseline (prior to CABG) higher values of T-test evaluated at femoral bone as the only significant predictor of calcium score increase during 3–5 years of follow-up. **Conclusion.** Dynamics of calcification of CAs in men with IHD during 3–5 years of follow-up after CABG was multidirectional, but in most cases (66%) it was progressive. There was correlation between coronary calcification and smoking status and decreased T-test assessed at femoral bone prior to CABG. In the long-term follow-up period the correlation between severity of BCA lesion and severity of coronary calcification was found. Negative correlation was detected between progression of coronary calcification and baseline impairment of mineral density of femoral bone.

Коронарный кальциноз – распространенный феномен, ассоциирующийся с коронарным атеросклерозом [1]. Тем не менее его клинко-прогностическая значимость и провоцирующие факторы остаются спорными [2].

Негативная клинко-прогностическая значимость кальцификации коронарных артерий (КА) не вызывает сомнений у пациентов с субклиническими формами атеросклероза, что позволяет ряду исследователей предлагать метод оценки тяжести коронарного кальциноза с помощью компьютерной томографии для прогнозирования риска прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [3, 4]. Тем не менее клинко-прогностическая значимость коронарного кальциноза у пациентов с клинически проявляющимся коронарным атеросклерозом остается неизученной. В ранее опубликованных работах обсуждалось значение коронарной кальцификации у пациентов без подтвержденной ИБС в сравнении с различными формами ИБС [5].

Следует также отметить, что в настоящее время в научных публикациях все чаще упоминается существование связи кальцификации КА с нарушениями метаболизма костной ткани [6]. Однако однозначных результатов, подтверждающих или опровергающих такую связь, до сих пор не получено. В литературе имеются данные и о связи прогрессирования кальцификации КА с нарушениями обмена костной ткани, например, у пациентов с выраженным нарушением функции почек, а также в общей

популяции [7, 8]. Для больных ИБС такой информации найдено не было.

Цель исследования – изучить связь степени выраженности кальцификации КА, остеопенического синдрома (ОС) и клинического течения ИБС у мужчин после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (3–5 лет) наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 111 мужчин, госпитализированных в 2011–2013 гг. в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с клинической картиной стабильной ИБС для выполнения реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения. Критериями включения являлись возраст моложе 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с IV ФК стенокардии и хронической сердечной недостаточностью IV ФК по классификации NYHA; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие ОС: с онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го

типа), заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, приемом кортикостероидов более 3 мес.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ КПССЗ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполняли полипроекционную коронарографию (КГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), денситометрию, эхокардиографию, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА).

Полипроекционную КГ проводили с использованием ангиографической установки Innova. Оценивали варианты поражения КА: одно-, двух- и трехсосудистое. Кроме того, использовали шкалу SYNTAX для объективной оценки тяжести коронарного атеросклероза, при этом умеренное поражение определяли при наличии <22 баллов, тяжелое – от 22 до 32 баллов, крайне тяжелое – более 32 баллов. Медиана значения оценки по шкале SYNTAX составила 21,9 (межквартильный интервал: 20,0–23,8) балла.

МСКТ выполняли с целью количественной оценки кальциноза КА на 64-срезовом компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo. Кальциевый индекс сосудов оценивали по методу Агатстона [медиана составила 780,5 (межквартильный интервал: 625,3–935,7) балла], и при выявлении кальциноза его классифицировали по 4 степеням: индекс 1–10 баллов – минимальный, 11–100 баллов – средний, 101–400 баллов – умеренный, ≥401 балла – выраженный кальциноз. Кальциевый индекс более 400 баллов исходно выявлен в 57,6% (n=64) случаев, тогда как через 3–5 лет – в 72,9% (n=43).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 по минеральной плотности кости (г/см^3) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости (ШБК) и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L_1 – L_{IV}). Интерпретацию результатов денситометрии по Т-критерию проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия менее –2,5 стан-

дартного отклонения расценивали как остеопороз, от –1,0 до –2,5 стандартного отклонения – как остеопению, от +2,5 до –1 стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

В 2016г. через 3–5 лет наблюдения у 111 пациентов по данным базы органа ЗАГС оценили прогноз (статус жив/умер). Средняя длительность периода наблюдения составила 4,2 года. Летальность за указанное время составила 11,7% (умерли 13 больных): в 11 случаях – кардиоваскулярная смерть, в 2 – смерть от неустановленных причин.

У 59 пациентов (57% от числа 98 выживших пациентов), давших согласие на повторное посещение исследовательского центра, на отдаленном этапе наблюдения дополнительно проведены оценка объема получаемой терапии; выявление повторных госпитализаций и новых жалоб в течение периода наблюдения; оценка достижения целевых значений липидограммы и артериального давления; определение результатов лабораторных анализов и подсчет баллов по шкале кальцификации КА при повторной МСКТ. Оказались потерянны для контакта или не желали отвечать на вопросы по телефону 39 пациентов.

«Конечные точки», определяемые как повторные госпитализации и прогрессирование ИБС, выявлены у 11 (18,6%) из 59 обследованных пациентов. Так, у всех пациентов с конечными точками регистрировалась клиническая картина возвратной стенокардии. При этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	61 (55–65)
ИМТ, кг/м^2	24,8 (27,5–29,4)
Курение	66 (59,5)
АГ	101 (91)
ПИКС	88 (79,3)
Инсульт	6 (5,4)
СД 2-го типа	20 (18)
ФВ ЛЖ, %	57 (48–63)
Стенозы БЦА более 50%	20 (18)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	103 (85–123)
Наличие остеопении (ШБК)	58 (52,3)
Наличие остеопороза (ШБК)	31 (27,9)
Наличие остеопении (ПОП)	45 (40,5)
Наличие остеопороза (ПОП)	4 (3,6)

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Ме (QL–QU) или абсолютного числа больных (%). ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; БЦА – брахиоцефальные артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ШБК – шейка бедренной кости; ПОП – поясничный отдел позвоночника.

один пациент через 1 год после КШ перенес инфаркт миокарда (ИМ), еще один пациент – стентирование КА другой локализации.

В отношении терапии следует отметить, что при выписке всем 111 пациентам назначены статины в максимально переносимых дозировках. При этом на этапе повторного наблюдения высокие дозы статинов принимали только 12 (20,3%) из 59 обследованных больных, а уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л по результатам анализа зарегистрирован только у 4 (6,8%) пациентов и ни у одного – менее 1,5 ммоль/л.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала – нижнего и верхнего квартилей [QL–QU] с учетом отсутствия нормального распределения. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связей количественных показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли одно- и многофакторный анализ с применением линейной регрессии. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клинико-анамнестическая характеристика 111 пациентов-мужчин с ИБС на госпитальном этапе перед запланированным КШ была подробно представлена нами в ранее опубликованных работах [6, 9].

Самые «яркие» закономерности выявлены в группе пожилых пациентов, у которых определена ассоциация количественных параметров кальцификации КА (CaScore) со снижением МПКТ и тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX [10].

В настоящем исследовании установлено, что из всех клинико-анамнестических факторов с летальностью в основной группе больных ($n=111$) ассоциирован только один предиктор – курение (отношение шансов – ОШ 9,8 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,2 до 78,1; $p=0,01$). Не выявлено связи летальности ни с индексом кальциноза КА, ни с оценкой по шкале SYNTAX, ни с Т-критерием, ни с поражением БЦА.

В дальнейшем у 72 пациентов, у которых помимо статуса «жив/умер» были известны подробные данные об остальных кардиоваскулярных «конечных точках» через 3–5 лет наблюдения после КШ (возобновление стенокардии, ИМ), проведен анализ факторов, ассоциированных с прогнозом. Выявлена лишь тенденция к повышению медианы индекса кальциноза КА на 15% у пациентов с «конечными точками» – от 571,55 (182,85–1174,65) до 657,55 (248,40–1064,0) балла; $p=0,087$. С описанным

Таблица 2. Клинические показатели у пациентов с различной тяжестью кальцификации КА исходно и через 3–5 лет наблюдения после КШ

Показатель, %	Исходно		Отдаленный этап наблюдения	
	CaScore ≤400 баллов (n=24)	CaScore >400 баллов (n=35)	CaScore ≤400 баллов (n=16)	CaScore >400 баллов (n=43)
Остеопороз	16,8	31,4	31,2	23,3
Остеопения	50,0	51,4	50	51,2
Курение	33,3*	62,9*	56,2	48,8
	* $p=0,026$, $\chi^2=12,9$		–	
ХСН II–III ФК	95,8	94,3	100	93
МФА (любые некоронарные стенозы)	37,5	51,4	50	44,2
ПИКС	12,5	31,4	25	23,3
АГ	70,8	97,1	81,2	88,37
Инсульт	4,2	2,9	0	4,65
СД	16,7	22,9	18,7	20,9
ИМТ >30 кг/м ²	19,1	23,4	18,7	30,2
Более 3 поражений	54,2*	74,3*	56,2	69,7
	* $p=0,037$, $\chi^2=11,8$		–	
Конечные точки через 3–5 лет наблюдения	12,5	22,9	6,25	23,3
ХСН II–III ФК через 3–5 лет наблюдения	95,8	94,3	87,5	97,7
МФА через 3–5 лет наблюдения	58,3	80	75	69,8
Прогрессирование МФА	41,7	37,1	50	34,9

КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; МФА – мультифокальный атеросклероз; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии. В таблице * и # указаны достоверные различия, в остальных случаях достоверные различия в группах отсутствовали.

ми ранее клинико-анамнестическими данными, тяжестью поражения КА и БЦА ассоциации не получено.

В следующий анализ были включены 59 пациентов с известными прогнозом, объемом получаемой терапии и результатами дополнительного обследования через 3–5 лет наблюдения. Зарегистрированы следующие характеристики коронарного кальциноза: средний индекс кальциноза составил 1152,1 (882,6–1421,6) балла, что на 36% выше от исходного ($p=0,0001$). Индекс CaScore более 400 баллов выявлен у 43 (72,9%) пациентов (исходно – у 57,6%).

Анализ связи тяжести коронарного кальциноза с различными клинико-анамнестическими данными и результатами дополнительного инструментального обследования КА и БЦА (табл. 2), полученными исходно и через 3–5 лет наблюдения, позволил выявить ряд статистически значимых ассоциаций. Установлено, что исходный индекс CaScore >400 баллов ассоциируется с курением (ОШ 3,4 при 95% ДИ от 1,1 до 10,1) и с многососудистым поражением КА (ОШ 1,4 при 95% ДИ от 0,9 до 3,9). Исходно не была выявлена связь между индексом кальциноза КА и степенью стенозов БЦА. Однако при длительном наблюдении определена средней силы положительная корреляция между тяжестью кальцификации КА и выраженностью стенозов БЦА ($r=0,28$; $p=0,029$).

Однофакторный анализ количественных данных, представленных в табл. 3, выявил ряд достоверных различий между пациентами с наличием и без тяжелого коронарного кальциноза на разных этапах оценки. Так, на дооперационном этапе наблюдения у пациентов с индексом кальцификации КА более 400 баллов наблюдалась тенденция к выявлению более низких значений Т-критерия и статистически значимо более высокая средняя балльная оценка тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, а также положительная корреляция ($r=0,25$; $p=0,048$) между индексом кальцификации и количеством пораженных КА.

У пациентов с индексом кальцификации КА более 400 баллов, оцененном на отдаленном этапе наблюде-

ния, обнаружены более низкие исходные (определяемые на дооперационном этапе) уровни триглицеридов.

У 30 (50,8%) пациентов тяжелый коронарный кальциноз в долгосрочном периоде наблюдения сохранялся неизменным. У 5 (8,5%) пациентов с исходным CaScore > 400 баллов через 3–5 лет отмечалось значительное снижение интенсивности кальциноза КА (CaScore ≤ 400 баллов). Вновь выявленный тяжелый коронарный кальциноз регистрировался у 13 (22%) пациентов. У 43 (72,9%) пациентов с индексом CaScore >400 баллов регистрировалось дальнейшее прогрессирование коронарного кальциноза (повышение балльной оценки). Еще у 11 (18,6%) пациентов индекс ≤ 400 баллов был зарегистрирован на обоих этапах наблюдения.

Для анализа клинико-прогностической значимости прогрессирования коронарного кальциноза условно сформированы 3 группы. В 1-ю вошли 20 (34%) пациентов с некоторым регрессом индекса кальцификации ($n=10$, 16,9%) или незначительным его повышением через 3–5 лет (не более чем на 50 баллов от исходных значений; $n=10$, 16,9%), во 2-ю – 18 (31%) пациентов с увеличением индекса на 51–300 баллов от исходных значений, в 3-ю – 21 (35%) пациент с увеличением индекса на 301 балл и более от исходных значений.

Таким образом, у пациентов с ИБС мужского пола в течение 3–5 лет наблюдения после КШ выявлена разнонаправленная динамика кальциноза КА, однако в большинстве случаев – 39 (66%) из 59 больных – это было значительное прогрессирование коронарного кальциноза, что, вероятно, может ассоциироваться с ухудшением клинических признаков основного заболевания.

Тем не менее статистически значимых различий в клинических и прогностических параметрах между сформированными группами получено не было, однако выявлена тенденция к более высокой исходной частоте курения и мультифокального атеросклероза в группе пациентов без прогрессирования кальциноза КА (табл. 4). Кроме того, только в этой группе имелись незначимое снижение частоты курения через 3–5 лет на 15% ($p=0,32$), более

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с различной выраженностью кальцификации КА исходно и через 3–5 лет наблюдения

Исходные данные	Исходно		Через 3–5 лет	
	CaScore ≤ 400 баллов ($n=24$)	CaScore >400 баллов ($n=35$)	CaScore ≤ 400 баллов ($n=16$)	CaScore >400 баллов ($n=43$)
Т-критерий (ШБК) до КШ	-1,40* [-2,12; -0,66]	-2,12* [-2,61; -1,31]	-2,09 [-2,46; -1,40]	-1,86 [-2,48; -0,71]
	* $p=0,06$; $r=-0,24$, $p=0,06$		$p>0,05$	
SYNTAX Score до КШ	17,25* (10,50–24,25)	23,00* (13,00–28,50)	17,25 (11,50–24,25)	22,0 (14,0–28,0)
	* $p=0,042$; $r=0,26$, $p=0,041$		$p>0,05$	
Триглицериды до КШ, ммоль/л	1,82 (1,32–2,33)	1,63 (1,23–1,84)	1,93* (1,75–2,52)	1,60* (1,17–1,82)
	$p>0,05$		* $p=0,005$; $r=-0,36$; $p=0,005$	

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Ме (QL–QU).
КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; ШБК – шейка бедренной кости.

Таблица 4. Характеристика пациентов с прогрессированием коронарного кальциноза в течение 3–5 лет наблюдения

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа, n=18	3-я группа, n=21	p
Курение до КШ, %	70	33,3	37,6	0,07
МФА (любые стенозы) до КШ, %	60	44,4	33,3	0,087
Т-критерий (ШБК) до КШ	-1,79 [-2,54; -1,39]	-2,16 [-2,48; -1,31]	-1,53 [-2,19; -0,66]	>0,05
SYNTAX Score до КШ	16,5 (12,5–22,8)	22,3 (17,0–28,0)	24,0 (13,0–28,0)	>0,05
Возраст до КШ, годы	57,0 (54,0–64,0)	61,5 (55,0–66,0)	61,0 (55,0–65,0)	>0,05
Кальциевый индекс КА через 3–5 лет после КШ	386,5 (149,2–995,1)	524,0 (382,5–1025,9)	1908,7 (1346,9–2655,3)	0,0002

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Ме (QL–QU). КШ – коронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз; КА – коронарные артерии; ШБК – шейка бедренной кости.

Таблица 5. Результаты линейного регрессионного анализа с пошаговым отбором независимых факторов, являющихся предикторами прогрессирования коронарного кальциноза

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	стандартная ошибка	бета		
Константа	701,597	190,490	–	3,683	0,001
Т-критерий (ШБК)	229,476	93,559	0,311	2,453	0,017

ШБК – шейка бедренной кости.

высокая частота приема статинов (95%), более молодой возраст пациентов. Как и следует ожидать, кальциевый индекс через 3–5 лет наблюдения достоверно выше оказался в 3-й группе прогрессирования, тогда как исходно этот показатель не различался.

Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что из всех описанных ранее показателей предиктором прогрессирования коронарного кальциноза оказался только Т-критерий, оцененный по данным денситометрии бедренной кости (табл. 5). Так, медиана повышения в течение 3–5 лет наблюдения индекса кальцификации КА у пациентов без нарушений МПКТ составила 333,4 (12,9–644,5), у пациентов с остеопенией – 136,6 (12,9–355,9), с остеопорозом – 81,5 (–476,1–379,4).

Таким образом, у мужчин с ИБС и исходно более тяжелыми проявлениями ОС в отдаленном периоде наблюдения регистрировалось статистически значимо меньшее увеличение индекса CaScore КА. Клинико-прогностическая значимость выявленного феномена требует дальнейшего уточнения.

Обсуждение

Ранее динамика коронарного кальциноза оценивалась в работе М. J. Budoff и соавт. (2010). Было выявлено, что у пациентов без установленного диагноза ИБС (n=4609) при включении в исследование наряду с тяжестью кальцификации КА негативную прогностическую значимость имело прогрессирование коронарного кальциноза [11].

В настоящем исследовании определено, что прогрессирующее течение коронарной кальцификации выявлено

у большинства пациентов – 66%, течение без существенной динамики – у 16,9%, течение с регрессией кальциноза – у 16,9%.

Клиническая значимость выявленных динамических изменений требует уточнения. Морфологически кальцификация КА может быть разнообразной, подтверждением чему является наличие группы пациентов с регрессом кальцификации.

В настоящем исследовании не выявлено связи тяжести коронарной кальцификации со значимыми клиническими параметрами и конечными точками. Следует отметить, что у пациентов с ИБС в отличие от обследуемых лиц без клинических признаков коронарного атеросклероза прогностическая значимость кальциноза КА исследовалась значительно реже. По данным исследования SYNTAX, кальциноз КА ассоциировался с общей летальностью, тогда как для сердечно-сосудистых катастроф достоверных результатов получено не было [12]. По данным К. Ertelt и соавт. (2013), выраженный кальциноз КА ассоциировался со всеми неблагоприятными исходами после КШ [13].

В силу того что имеющиеся данные о клинико-прогностической значимости коронарного кальциноза и его прогрессирования у пациентов с установленным диагнозом ИБС носят противоречивый характер [6, 9, 10], актуальным представляется выявление ассоциаций коронарной кальцификации и ее долговременной динамики с различными показателями гомеостаза пациента с ИБС в частности, с ОС.

Так, в работе J. A. Hyder и соавт. (2008) остеопороз оказался независимым предиктором развития кальциноза КА и аорты у мужчин и женщин [14]. По данным исследова-

дования других авторов, такая связь существовала только у пациентов с метаболическим синдромом, но не у больных без такового [15]. Еще в одной работе сниженная МПКТ достоверно ассоциировалась с кальцификацией КА только у женщин с ИБС, тогда как для кальцификации аорты были выявлены связи с низкой МПКТ и у мужчин, и у женщин [16].

Обратная связь МПКТ с выраженностью кальциноза КА, аорты и сонных артерий по результатам одно- и многофакторного анализов была выявлена только у афроамериканцев с сахарным диабетом 2-го типа [17]. В других работах обсуждается негативная прогностическая значимость кальциноза КА, реализующаяся через сердечно-сосудистые катастрофы, а также через тяжесть проявлений остеопороза у пожилых пациентов [3, 4].

Следует отметить, что сочетанное рассмотрение нарушений плотности костной ткани и кальцификации КА актуально не только ввиду изучения возможной связи этих двух патологий, но и вследствие существующих по сей день дискуссий о природе и характере внекостной «минерализации» органов и тканей. Так, в одном из морфологических исследований было показано, что в пораженных атеросклерозом артериях выявляется структура ткани, подобная кости [18]. Предполагается, таким образом, что интраваскулярно протекают процессы как «образования», так и «резорбции костной ткани», что может обуславливать связь костного обмена и кальцификации КА.

При анализе клинических данных об ассоциации кальциноза КА с различными факторами на госпитальном этапе включения пациентов в исследование выявлена его связь только с курением и выраженным коронарным атеросклерозом. В литературе данные о связи с перечисленными факторами весьма противоречивы [19–21]. Возможно, это обусловлено особенностью терапии на протяжении всего периода наблюдения в обследуемой нами группе больных. Кроме того, не исключаются и этнические различия в ассоциации курения с кальцинозом КА, что было ранее установлено N. Hirooka и соавт. [22].

При изучении связи кальциноза КА с МПКТ нами были получены противоречивые данные. Не было выявлено явной связи наличия остеопороза/остеопении с выраженностью кальциноза КА на этапе включения пациентов в исследование и через 3–5 лет наблюдения. Однако была выявлена тенденция к снижению Т-критерия (ШБК) у пациентов с тяжелым коронарным кальцинозом на этапе включения. Данные литературы о связи кальциноза КА с МПКТ также неоднозначны. Имеются исследования, в которых показаны гендерные особенности в ассоциации остеопороза с кальцинозом КА. Ассоциация остеопороза и кальциноза КА может быть обусловлена как наличием ряда общих факторов риска развития этих

патологий, так и более тонкими патофизиологическими механизмами [23–25].

Значимым фактом является то, что в собственном исследовании при проведении линейного регрессионного анализа для долгосрочного периода была выявлена несколько неожиданная ассоциация – снижение Т-критерия (ШБК) явилось предиктором более медленного нарастания индекса кальциноза КА в долгосрочном периоде. В литературе нами было найдено возможное объяснение данной зависимости. M. Jeziorska и соавт. (1998) в стенке артерии, пораженной атеросклерозом, гистологически выявлено наличие остеокластоподобных клеток, которые располагались по краям костно-подобных структур [26]. Как известно, остеокласты образуются из моноцитов, а также из макрофагов при контакте с кальцием [27]. Таким образом, атеросклеротическая бляшка богата предшественниками остеокластов, что может привести к резорбции аналога костной ткани в КА. Возможно, именно это объясняет парадоксальные результаты собственного исследования и косвенно может подтверждаться тем, что ранее были доказаны про- и антикальцифицирующие эффекты макрофагов в зависимости от пути их активации и от микроокружения макрофагов у пациентов с наличием коронарного атеросклероза и без такового [28, 29].

Выявленный факт может также объясняться приемом статинов, которые, как ранее было доказано, приводят к увеличению выраженности кальциноза КА [30] и МПКТ [31].

В отдаленном периоде наблюдения нами установлена связь между тяжестью поражения БЦА и коронарным кальцинозом, при этом исходно на госпитальном этапе наблюдения такой связи выявлено не было. Известно, что количество кальция может коррелировать с общим объемом атеросклеротической бляшки в КА [32]; таким образом, то, что атеросклероз является мультифокальным заболеванием, объясняет полученные нами результаты.

Несмотря на многочисленные данные о возможной высокой прогностической значимости кальциноза КА [33] для первичной профилактики в общей популяции, в настоящем исследовании у пациентов, имевших диагноз ИБС, таковой выявлено не было. Можем предполагать, что увеличение количества наблюдений за пациентами с ИБС и их продолжительности может скорректировать полученные результаты.

Заключение

Выявленный кальциноз коронарных артерий у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца, госпитализированных в стационар с целью проведения операции коронарного шунтирования, исходно выявлен в 57,6% случаев. В динамике через 3–5 лет наблюдения

частота выраженного коронарного кальциноза достоверно возрастает на 15% ($p=0,09$). Однако динамика прогрессирования коронарной кальцификации оказалась не связана ни с неблагоприятным прогнозом, ни с тяжестью клинического течения ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде. При этом получены данные об отрицательной связи между прогрессированием кальцификации коронарных артерий и нарушением минеральной плотности шейки бедренной кости.

Information about the author:

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

Zykov Michail V. – MD.

E-mail: mvz83@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(1):127–42. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.012
2. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(4):724–36. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302642
3. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(1). DOI: 10.1186/s41100-017-0094-y
4. Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, Schulman-Marcus J, O'Hartaigh BWJ, Gransar H et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcium Scoring Among Low-Intermediate Risk Women and Men. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(4). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003742
5. Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Atherosclerosis*. 2016;12(4):68–78. [Russian: Кашталап 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]
6. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA, Hryachkova ON, Voronkina AV et al. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopenia/Osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(7):691–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.002
7. Malluche HH, Blomquist G, Monier-Faugere M-C, Cantor TL, Davenport DL. High Parathyroid Hormone Level and Osteoporosis Predict Progression of Coronary Artery Calcification in Patients on Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(10):2534–44. DOI: 10.1681/ASN.2014070686
8. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporosis International*. 2008;19(8):1161–6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
9. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Kokov A.N. et al. Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;4(25):40–8. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Коков А.Н. и др. Связь концентрации остеопонтин с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4(25):40–8]
10. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. The relationship between lipid, calcium and phosphorus metabolism, severity of coronary artery lesions and osteopenia in elderly patients with coronary artery disease. *Creative Cardiology*. 2016;10(2):117–27. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2016;10(2):117–27]. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.02
11. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D et al. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(12):1229–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.08.018
12. Bourantas CV, Zhang Y-J, Garg S, Mack M, Dawkins KD, Kappetein AP et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85(2):199–206. DOI: 10.1002/ccd.25545
13. Ertelt K, Gèneux P, Mintz GS, Reiss GR, Kirtane AJ, Madhavan MV et al. Impact of the Severity of Coronary Artery Calcification on Clinical Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(11):1730–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038
14. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;169(2):186–94. DOI: 10.1093/aje/kwn303
15. Lee HT, Shin J, Lim Y-H, Kim BK, Kim YT, Lee JU et al. The Relationship Between Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Patients According to Their Metabolic Syndrome Status. *Korean Circulation Journal*. 2011;41(2):76. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.2.76
16. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Samelson EJ. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular

- and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(10):1767–74. DOI: 10.1002/jbmr.2530
17. Divers J, Register TC, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ et al. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(7):1554–60. DOI: 10.1002/jbmr.389
18. Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Mysliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2012;18(1):RA1–11. PMID: 22207127
19. Lutai M.I., Golikova I.P. Calcification of the aorta and coronary arteries in patients with chronic ischemic heart disease: age and gender characteristics, the relationship with risk factors. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2017;1:25–31. [Russian: Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска. Украинский кардиологический журнал. 2017;1:25–31]
20. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary Artery Calcification: pathogenesis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1703–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.017
21. Berezin AE, Kremzer AA. Serum Uric Acid as a Marker of Coronary Calcification in Patients with Asymptomatic Coronary Artery Disease with Preserved Left Ventricular Pump Function. *Cardiology Research and Practice*. 2013;2013:1–7. DOI: 10.1155/2013/129369
22. Hirooka N, Kadowaki T, Sekikawa A, Ueshima H, Choo J, Miura K et al. Influence of cigarette smoking on coronary artery and aortic calcium among random samples from populations of middle-aged Japanese and Korean men. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2013;67(2):119–24. DOI: 10.1136/jech-2011-200964
23. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(10):587–98. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.120
24. Kokov A.N., Masenko V.L., Tarasov R.S., Barbarash O.L., Malyuta E.B., Sigareva A.A. et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):65–70. [Russian: Коков А.Н., Масенко В.Л., Тарасов Р.С., Барбараш О.Л., Малуца Е.Б., Сигарева А.А. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014;86(3):65–70]
25. Verbovoy A.F., Mitroshina E.V., Pashentseva A.V. Association between pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):8–14. [Russian: Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8–14]. DOI: 10.14341/omet201648-14
26. Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE. Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*. 1998;433(6):559–65. PMID: 9870690
27. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular Calcification: Mechanisms and Clinical Ramifications. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(7):1161–70. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42
28. Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2016;310(10):C788–99. DOI: 10.1152/ajpcell.00370.2015
29. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(12):958–69. DOI: 10.1038/nri2448
30. Henein M, Granåsen G, Wiklund U, Schmermund A, Guerci A, Erbel R et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:581–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.072
31. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(22):e3042. DOI: 10.1097/MD.0000000000003042
32. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
33. Korok E.V., Sumin A.N. Current issues of CHD diagnosis in materials of the Russian Cardiology Congress (Ekaterinburg, 20–23 September 2016). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;1:131–40. [Russian: Корок Е.В., Сумин А.Н. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20–23 сентября 2016 г.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;1:131–40]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-131-140

Поступила 28.06.18 (Received 28.06.18)