

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова»**

*На правах рукописи*

**Баженова Дарья Анатольевна**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ, ВЫЯВЛЕННОЙ ПРИ ЦИФРОВОЙ МАММОГРАФИИ, С  
ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель  
доктор медицинских наук, профессор  
Синицын Валентин Евгеньевич**

**Москва – 2021**

## Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ВЗАИМОСВЯЗИ КАЛЬЦИНАТОВ В СОСУДАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современное представление о стратификации риска сердечно- сосудистых заболеваний.....	14
1.2. Современное представление о корреляции сосудистых кальцинатов молочной железы с кальцинатами в коронарных артериях .	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1. Характеристика пациентов .....	45
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Методика проведения маммографии .....	47
2.2.2. Методика проведения КТ сердца .....	52
2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования. .....	59
ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО- ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАММОГРАФИИ И МСКТ СЕРДЦА .....	62
3.1. Сравнительный анализ взаимосвязи сосудистого обызвествления в молочной железе и кальция в коронарных артериях .....	62
3.1.1. Определение кальцинатов в сосудах молочной железы.....	62
3.1.2. Определение кальцинатов в коронарных артериях, стенке аорты, а также прочие факторы риска ССЗ .....	62

3.2. Результаты корреляционного анализа наличия кальцинатов в сосудах молочной железы с другими выбранными критериями ССЗ.....	63
3.2.2. Связь кальцинатов в сосудах молочной железы с другими факторами риска ССЗ .....	68
3.3. Связь кальциевого индекса коронарных артерий с другими факторами риска ССЗ .....	71
ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУППЫ ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАММОГРАФИИ И КТ-КОРОНАРОГРАФИИ, КТ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ЕЕ ВЕТВЕЙ.....	
4.1.1. Определение кальцинатов в сосудах молочной железы с помощью маммографии.....	76
4.1.2. Определение кальцинатов и стенозов в коронарных артериях, стенке аорты, висцеральных ветвях брюшной аорты с помощью КТ.....	76
4.1.3. Критерии оценки возможности кальцинирования стенок сосудов, полученные по данным биохимического анализа крови, а также прочие факторы риска ССЗ.....	78
4.2. Результаты корреляционного анализа наличия кальцинатов в сосудах молочной железы и факторами риска ССЗ .....	79
4.2.2. Связь кальцинатов в сосудах молочной железы с другими факторами риска ССЗ .....	84
4.3. Связь кальциевого индекса коронарных артерий с другими факторами риска ССЗ .....	85
4.4 Клинические примеры.....	87
ОБСУЖДЕНИЕ .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	103
ВЫВОДЫ.....	111

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	117

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарография

КВ – контрастное вещество

КИ – кальциевый индекс в коронарных артериях

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ACR (American College of Radiology) – Американская коллегия рентгенологов

АНА/АСС (American Heart Association/American College Of Cardiology) – Американская кардиологическая ассоциация и Американская коллегия кардиологов

ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

BAC (breast arterial calcification) – кальцинаты в сосудах молочной железы

BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) – система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы)

BMD (bone mineral density) – минеральная плотность кости

CAC (coronary artery calcification) – кальцинаты в коронарных артериях

CC – краниокаудальная проекция

DLP (Dose Length Product) – произведение дозы на длину, поглощенная доза

DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

GE – General Electric

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) – Мультиэтническое исследование атеросклероза

MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) – инфаркт миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий

MLO – медиолатеральная (косая) проекция

PAD (peripheral artery diseases) – поражение периферических артерий

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – шкала, разработанная для оценки риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет.

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы являются двумя важными причинами смертности у женщин и составляют 15% и 11% от всех причин смертности женщин в мире, соответственно. В настоящее время международными онкологическими сообществами рекомендовано проводить ежегодный маммографический скрининг рака молочной железы всем женщинам в возрасте 40 лет и старше. Однако, в общей популяции не проводится скрининг ишемической болезни сердца. В последние годы были опубликованы работы, в которых показано, что наличие и тяжесть субклинического атеросклероза коронарных артерий и сердечно-сосудистых заболеваний можно оценивать с помощью анализа маммограмм [54; 146]. В настоящее время наличие или отсутствие кальцинатов в сосудах молочной железы часто игнорируется рентгенологами.

Хорошо известен риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с кальцинатами в стенках коронарных артерий и аорты. Однако о корреляции выраженности кальцинации артерий других органов с риском сердечно-сосудистых событий известно меньше [181].

Кроме того, имеются сообщения что кальцинаты в сосудах молочной железы ассоциируются с артериальной гипертензией, диабетом, дислипидемией и почечной недостаточностью [63].

### **Степень разработанности проблемы**

Одно из первых упоминаний наличия кальцинатов в сосудах молочной железы как маркера высоких значений кальция в коронарных артериях встречается у Matsumura M.E. с соавт. в 2013 году [100]. Также было высказано предположение, что так как коронарный кальций сам по себе является маркером сердечно-сосудистого риска, только крупные проспективные исследования могут определять роль кальция в сосудах

молочной железы в прогнозировании сердечно-сосудистого риска при бессимптомном течении заболевания.

Согласно ряду литературных данных наличие кальцинатов в сосудах молочной железы является значимым фактором риска для кальциноза коронарных артерий [104; 138] и кальциноза стенок аорты [151]. В работе Ružićić D с соавт. [138] показано, что степень кальцификации сосудов молочной железы коррелирует с тяжестью ишемической болезни сердца и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия.

Kelly с соавт. [75] при обследовании женщин, у которых были жалобы на боли в груди, выявили, что наличие кальцинатов в сосудах молочной железы может быть предиктором сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на наличие работ, подтверждающих корреляцию кальцинации сосудов молочной железы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [98; 113], в исследовании Yalçın Şafak K с соавт. [175] показано, что наличие кальцинатов в сосудах молочной железы связано с возрастом, паритетом и грудным вскармливанием, но не связано с риском сердечно-сосудистых событий.

Имеющиеся сведения послужили основанием для детального изучения взаимосвязи сосудистых обызвествлений в молочной железе с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Цель исследования**

Изучение значения наличия кальцинатов в сосудах молочной железы как потенциального маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту выявления кальцинатов в коронарных артериях с помощью КТ сердца у женщин, имеющих обызвествления сосудов



молочных желез, визуализируемых при цифровой маммографии, и не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Проанализировать связь между выявленными при маммографии кальцинатами в сосудах молочной железы с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, имевшимися у пациенток, включенных в исследование.
3. Выявить взаимосвязь между наличием кальцинатов в сосудах молочной железы и атеросклерозом коронарных артерий, аорты и других органов мишеней, выявленных с помощью КТ с внутривенным контрастированием, в группе женщин с кардиологическими жалобами.
4. Проанализировать наличие связи между значениями коронарного кальциевого индекса с обызвествлением стенки аорты, атеросклеротическими стенозами в сосудах других органов мишеней (брахиоцефальных артерий, висцеральных ветвей брюшного отдела аорты), визуализированных при КТ-ангиографии, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.
5. Оценить взаимосвязь значений коронарного кальциевого индекса, определяемого с помощью КТ-коронарографии, с наличием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определенных с помощью опросника и по данным биохимического анализа крови, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.

### **Научная новизна исследования**

По результатам работы установлено, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, и в группе женщин с кардиологическими заболеваниями имеет

потенциальную прогностическую ценность в выявлении кальцинатов в коронарных артериях среди женщин.

Определена взаимосвязь между наличием сосудистых обызвествлений молочных желез, выявленных при цифровой маммографии, и кальцинозом висцеральных артерий, визуализированных с помощью КТ.

Продемонстрирована связь между наличием кальцинатов в сосудах молочных желез, выявленных при цифровой маммографии, и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, возраст, менопауза, ожирение и т.д.) у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, и в группе женщин с кардиологическими заболеваниями.

### **Научно-практическая значимость работы**

Полученные данные о корреляции между визуализацией сосудистых обызвествлений в молочной железе, определяемых с помощью цифровой маммографии, и наличием у женщин кальцинатов в коронарных артериях, выявленных с помощью КТ сердца, позволяют дополнить и расширить имеющиеся сведения о факторах риска у них сердечно-сосудистых событий. В свою очередь визуализация сосудистых обызвествлений в молочной железе предопределяет своевременную настороженность в плане выявления сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

На основании результатов исследования было установлено, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии, коррелирует как с мультисистемным проявлением атеросклероза у женщин, так и с имеющимися у них факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как возраст, курение, менопауза, ожирение.

По результатам исследования были разработаны рекомендации по стратификации сердечно-сосудистого риска на основании данных цифровой маммографии. Применение данных рекомендаций позволит улучшить своевременную диагностику атеросклероза коронарных артерий и проводить корректную оценку риска сердечно-сосудистых событий у женщин.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Определена связь обызвествленных сосудов в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии, коррелирующая с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, ранее не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Выявлена взаимосвязь обызвествленных сосудов в молочной железе на маммограммах как у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, так и у женщин с кардиологическими заболеваниями с наличием у них кальцинатов в коронарных артериях, в стенке аорты, стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, визуализируемых с помощью КТ.

3. Продемонстрирована статистически значимая связь между значениями кальциевого индекса в коронарных артериях у женщин и такими традиционными факторами риска ССЗ как возраст, индекс массы тела, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. Выявление данной взаимосвязи позволяет считать исследованную выборку женщин репрезентативной и интерполировать данные о взаимосвязи сосудистых обызвествлений в молочной железе с кальцинатами в коронарных артериях на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно осуществил все этапы данного исследования, включая постановку исследовательской задачи, сбор и анализ клинического

и диагностического материала, обсуждение и публикацию результатов с последующим внедрением последних в клиническую практику.

### **Внедрение результатов работы**

Протокол диссертационной работы «Взаимосвязь кальцификации сосудов молочной железы, выявленной при цифровой маммографии, с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний» получил одобрение комитета по этике Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (протокол № 7/19 от 16.12.2019 г.).

Результаты выполненного научного исследования внедрены в клиническую практику Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

### **Степень достоверности и обработки результатов работы**

Для проведения исследовательской работы использовано современное технологическое оборудование – цифровой маммограф Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare, компьютерный томограф SOMATOM Drive с технологией Dual Source (две трубки) фирмы Siemens, а также профессиональная станция постобработки изображений. Статистический анализ включал в себя адекватное использование соответствующих программных пакетов (Microsoft Excel 2010 и RStudio, Version 1.2.5042 (© 2009-2020 RStudio, Inc.)).

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы были доложены на II Межфакультетской студенческой научно-практической конференции «Life

Sciences in the 21st Century: Looking into the Future» (Москва, 2019), "XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021»" (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась 19.04.2021 на совместном заседании отделов возраст-ассоциированных заболеваний и лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, кафедры лучевой диагностики и терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 31 рисунками. Список литературы включает 181 источников, из них 5 отечественных и 176 зарубежных авторов.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ВЗАИМОСВЯЗИ КАЛЬЦИНАТОВ В СОСУДАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Современное представление о стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние несколько десятилетий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смертности и инвалидности, а также роста расходов на здравоохранение во всем мире [70]. Среди женщин в большинстве западных стран основной причиной смерти являются именно сердечно-сосудистые заболевания [19; 27; 70]. По данным ВОЗ в мире ежегодно от ССЗ умирает 17,5 миллиона человек. Из 10 причин смертности в странах со средне-высоким уровнем дохода в 2016 году первое место занимала ишемическая болезнь сердца [173].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин привела к необходимости совершенствования профилактических мер в данной группе населения [13]. В настоящее время ограниченная осведомленность о значимости ССЗ у женщин часто приводит к недостаточному выявлению и неточной оценке риска [102; 107]. Недавний метаанализ показал более высокую, чем ожидалось, частоту сердечно-сосудистых событий среди женщин с низким 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний [73]. Данные наблюдения позволили предположить, что существующих парадигм профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может быть недостаточно и для женщин требуются улучшенные, специфичные подходы.

### ***Патогенез атеросклероза коронарных артерий***

До недавнего времени кальцификация сосудов считалась неизбежным результатом старения, а развитие кальциноза коронарных артерий (coronary

artery calcification – САС) относили к пассивным процессам. В настоящее время считается, что развитие САС является активным патогенетическим процессом. Были определены механизмы, лежащие в основе кальцификации сосудов. В патогенезе коронарного кальциноза задействованы воспалительные и метаболические процессы. В кальцификации сосудов участвуют основные факторы транскрипции (такие как Msx2, Runx2, Osterix и Sox9) и факторы остеогенной дифференцировки, такие как костные морфогенетические белки (BMPs) 2 и 4. Матричный белок Gla является ингибитором BMP с высокой экспрессией в кальцинированных артериях [164]. Кроме того, в регуляции этого процесса играет роль экспрессия как про-, так и антиостеогенных факторов.

Воспаление, вызываемое аполипопротеинами и окисленными фосфолипидами в стенке артерии, имеет решающее значение для развития как атеросклероза, так и кальцификации сосудов [87; 159]. Окисление липидов приводит к образованию проостеогенных медиаторов, таких как минимально модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и окисленные фосфолипиды [18]. Гиперлипидемия может оказывать как прямое, так и косвенное влияние на кальцификацию сосудов [160].

### ***Традиционные факторы риска ССЗ***

В ранних исследованиях при изучении повышенного риска ишемической болезни сердца (ИБС), было продемонстрировано, что неблагоприятные исходы (инфаркт миокарда, внезапная смерть от тромбоза коронарных артерий, стенокардия) возникают вследствие комбинации определенных факторов. К данным факторам относятся: атеросклероз коронарных артерий, механизмы, связанные с окклюзией сосудов, размерами камер сердца и такие осложнения, как аритмия и сердечная недостаточность. Факторы риска возникновения ИБС могут воздействовать непосредственно на миокард, а не только на артерии. Воздействие отдельно взятого фактора

риска может быть неравноценным для артерий различных систем. Например, артериальная гипертензия является более значимым фактором риска для церебрального атеросклероза, чем для коронарного. Курение, по-видимому, имеет большее значение для развития атеросклероза аорты, чем коронарных артерий. Артериальная гипертензия и сахарный диабет, вероятно, взаимосвязаны с генетическими факторами и окружающей средой, усугубляют развитие атеросклеротических изменений. Сывороточный холестерин и артериальное давление, по-видимому, оказывают достаточно сильное влияние на атерогенез. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обратно пропорционально влияют на коронарный атеросклероз и, вероятно, также на церебральный атеросклероз. Факторы, которые приводят к снижению уровня ЛПВП, также могут быть связаны с ускорением или развитием атеросклероза. На атеросклеротическое поражение влияют следующие факторы: повышенный уровень холестерина в сыворотке, повышенное систолическое и диастолическое артериальное давление и снижение уровня ЛПВП [150].

В исследовании Framingham Heart Study была разработана шкала оценки риска для прогнозирования возникновения сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет у людей без симптомов ССЗ. Факторы риска, используемые в Фремингемской шкале, включают возраст, пол, уровень общего холестерина и ЛПВП, артериальное давление и курение [170].

В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС) от 2018 и 2019 годов по первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рекомендовано рассмотрение так называемых «факторов, повышающих риск», у лиц от пограничного до среднего уровня риска. К ним относятся расовая / этническая принадлежность высокого риска (например, происхождение из Южной Азии), хроническое заболевание почек, случаи ССЗ в раннем возрасте в семье, метаболический синдром, хронические



воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, псориаз или вирус иммунодефицита человека), а также специфичные для женщин факторы. В рекомендациях АНА/АСС также рекомендуется учитывать баллы по количеству кальция в коронарных артериях для дальнейшей оценки риска у лиц с пограничным и промежуточным риском. Оценка кальциатов в коронарных артериях (coronary artery calcification – САС) играет важную роль в определении группы риска ССЗ и дальнейшей тактики ведения пациентов [39].

Атеросклероз является системным дегенеративным воспалительным заболеванием сосудов и основной причиной ишемической болезни сердца. Атеросклероз развивается в течение десятилетий с длительным субклиническим периодом. Стратификация клинического риска у бессимптомных пациентов обычно выполняется на основе «классических» сердечно-сосудистых факторов риска. В дополнение к ним показателями клинического риска ИБС являются такие состояния, как диабет, аневризма брюшной аорты и поражение периферических артерий (peripheral artery diseases – PAD), в том числе облитерирующий эндартериит и поражение сонных артерий. Учитывая высокую смертность и заболеваемость ССЗ, раннее выявление и лечение субклинической ишемической болезни сердца может потенциально улучшить прогноз у пациентов с PAD [134].

### ***Кальций в коронарных артериях как фактор риска ССЗ***

Показатели кальция в коронарных артериях (САС), полученные с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца, широко используются в определении прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Дополнительный вклад САС в прогнозирование сердечно-сосудистых событий наряду с другими факторами риска описывается в литературе на протяжении более 20 лет.

Мультиэтническое исследование атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA) включало пациентов многих национальностей, 10-

летнее наблюдение за возникновением ИБС позволило описать оптимальное комбинирование САС с традиционными факторами риска. В работе представлен прогнозирующий алгоритм для интеграции измерения САС с традиционными факторами риска. Продемонстрировано, что показатель риска, включающий САС, улучшает прогнозирование риска ИБС по сравнению с единичными измерениями только традиционных факторов риска. Описанный алгоритм включает термин «раса/этническая принадлежность», однако, в более ранней работе MESA от Detrano с соавт. [37], не было выявлено корреляции САС или других факторов риска с возникновением ИБС в зависимости от расы/этнической принадлежности. Таким образом, показатель риска MESA может быть использован для принятия решений по лечению на основе оценки риска в клинической практике, а также при разработке научных исследований, в которых САС может быть нацелен на выделение группы высокого риска [101].

Больные пожилого возраста представляют собой особую категорию пациентов из-за физиологических изменений, вызванных возрастом, большого количества сопутствующих заболеваний и медикаментозного лечения, и, что не менее важно, из-за когнитивной дисфункции, часто встречающейся в этой популяции. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее важной причиной заболеваемости и смертности у пожилых людей во всем мире. Частота сердечно-сосудистых событий увеличивается после 65 лет у мужчин и после 75 лет у женщин. Инфаркт миокарда и инсульт являются основными нарушениями, вызванными атеросклерозом, которые приводят к смерти или инвалидности. Частота и распространенность атеросклероза увеличивается с возрастом, а количество сердечно-сосудистых событий выше у пожилых пациентов. Наиболее эффективным средством лечения атеросклероза является назначение статинов, которые снижают риск как инсульта, так и ишемической болезни

сердца во всех возрастных группах. Преимущества лечения становятся очевидными после, по крайней мере, одного года лечения [58].

### ***Многососудистое поражение при атеросклерозе артерий***

Атеросклероз – это системное заболевание, поражающее различные органы. Факторы риска сердечно-сосудистых событий связаны с повышенным риском поражения артерий во всех сосудистых руслах, но различаются по своему индивидуальному воздействию для разных органов. Поражение коронарных артерий может сочетаться со стенозом сонной артерии, аневризмой брюшной аорты и / или облитерирующим эндартериитом. Атеросклеротический стеноз почечной артерии и нарушение функции почек могут осложнять течение облитерирующего эндартериита. Недавние исследования подтвердили, что пациенты с многососудистым поражением имеют более высокий риск тяжелого течения и серьезных осложнений, чем пациенты с монососудистым поражением. Целостный подход имеет важное значение для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности «сосудистых» пациентов. Для улучшения результатов профилактические меры должны дополнять хирургические / эндоваскулярные вмешательства [118].

При сопоставлении клинических данных и исходов окклюзионного атеросклероза коронарных артерий и инфаркта миокарда (ИМ) при неокклюзионном поражении коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries – MINOCA) выявлено, что неблагоприятные исходы сердечно-сосудистых заболеваний (смерть, сердечная недостаточность, инсульт и массивное кровотечение) значимо реже встречаются у пациентов с MINOCA. Также при данном заболевании могут отсутствовать традиционные факторы риска ССЗ [66].

У пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП) часто встречается кальциноз сосудов в двух различных формах: атеросклеротические бляшки в интима стенок сосудов и кальциноз средней,

гладкомышечной оболочки стенки, который может развиваться в отсутствие атеросклероза [97]. Хотя атеросклеротическая кальцификация сосудов повышена при прогрессирующем заболевании почек, именно кальциноз меди (средней оболочки) является более значимым фактором риска сердечно-сосудистых событий или смерти [20; 49]. Попытки различить и количественно оценить кальциноз меди с помощью рентгенологических моделей проблематичны из-за низкой специфичности, наличия атеросклероза в нескольких периферических артериях, отсутствия валидации и полуколичественного характера измерений [8; 72]. Более точную информацию о кальцинозе меди можно получить при изучении артериальных русел, в которых не возникает атеросклероз и кальциноз меди стенки сосуда может быть определен с высокой чувствительностью. Сосудистые кальцинаты в молочной железе (breast arterial calcification – ВАС) встречаются исключительно в средней оболочке [115], поскольку артерии молочной железы не поражаются атеросклерозом [7]. Следовательно, ВАС является системным маркером кальциноза меди. Распространенность ВАС увеличивается, по крайней мере, к 4 стадии ХБП [51], но данные о распространенности имеют низкую чувствительность и могут зависеть от продолжительности ХБП, которую затруднительно определить количественно. Manzoog с соавт. продемонстрировали на ретроспективных данных, что ВАС может быть определен количественно при выполнении рутинной маммографии как предиктор риска кальциноза меди почечных артерий при ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности [97].

### ***Применение компьютерной томографии в определении индекса кальциноза коронарных артерий***

Современные компьютерные томографы позволяют осуществлять количественный анализ САС (баллы по Агатстону) с высокой корреляцией с ССЗ [47]. В 1990 году Agatston AS с соавт. предложили стандартизованный

подход количественного определения коронарного кальция с помощью КТ, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью [10].

Добавление показателя кальциноза к традиционным факторам риска значительно повышает точность стратификации риска (MESA), что, в свою очередь, позволяет более точно классифицировать подгруппы с промежуточной категорией риска в сторону повышения или понижения. К аргументам диагностической стратегии для определения только КИ можно отнести время сканирования, меньшую дозу облучения, отсутствие необходимости внутривенного контрастирования и связанных с ним рисков, а также снижение затрат на здравоохранение. Современные компьютерные томографы обладают улучшенным пространственным разрешением и меньшей лучевой нагрузкой [57].

Для оценки кальция в коронарных артериях обычно применяется КТ с ЭКГ-синхронизацией. В качестве альтернативных методов могут использоваться КТ органов грудной клетки, выполненная по другим клиническим показаниям [3; 59], или ПЭТ-КТ. Продемонстрирована хорошая эффективность алгоритма глубокого обучения (один из методов машинного обучения) для количественной оценки кальция в коронарных артериях, несмотря на различия в протоколе для разных методик КТ [165].

КТ-коронарография является неинвазивным методом с использованием внутривенного контрастного вещества. КТ-коронарография позволяет охарактеризовать атеросклеротические бляшки, включая положительное ремоделирование сосуда, денситометрию и кальциноз [116].

Различия в протоколах КТ и характеристиках пациентов могут повлиять на точность оценки кальция и могут привести к некорректным рекомендациям по лечению пациентов. В работе Li с соавт. [88] использовались фантомы мужской и женской (включающие специальные вставки) грудных клеток, в каждой из которых было по две синтетические

коронарные артерии, соответствующие основному стволу левой коронарной артерии и левой огибающей артерии, содержащие материалы, имитирующие кальциноз (200–1000 HU) (рис.1). Были получены десять сканов, которые реконструировались на 3-мм срезах путем обратной проекции с фильтрацией и итеративной реконструкцией с использованием алгоритмов среднего и сильного шумоподавления (IR3 и IR5). Для каждого сосуда определялось содержание кальция в баллах по Агатстону. Полученные баллы сравнивали между двумя фантомами для количественной оценки различий молочных желез у мужчин и женщин и параметров реконструкции. Также баллы содержания кальция сравнивали между сосудами разных диаметров. Показатели кальция были значимо меньше при итеративной реконструкции и, как правило, их оценка была меньше для женского фантома (сосуды меньшего диаметра и наличие молочных желез) [88].

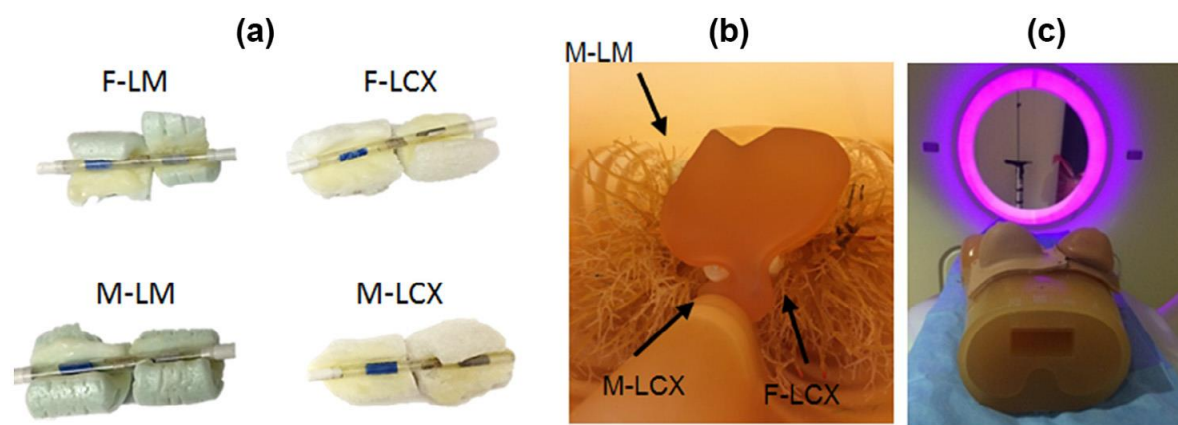


Рисунок 1. (а) Четыре сосуда в смеси масло-воска и пенополистирола. (б) Сосуды (расположение – обозначено стрелками), изображенные внутри мужского фантома грудной клетки (М-LM). (с) Женский фантом (F-LM, с двумя синтетическими нагрудными пластинами) перед сканированием. F-LCX, левая огибающая артерия в женском фантоме; F-LM, основной ствол левой коронарной артерии в женском фантоме; M-LCX, левая огибающая артерия в мужском фантоме; M-LM, основной ствол левой коронарной артерии в мужском фантоме [88].

Кальциноз коронарных артерий, измеренный с помощью КТ, является статистически значимым показателем для определения риска ИБС у бессимптомных пациентов. В разных популяциях увеличение САС связано с

будущими сердечно-сосудистыми событиями, независимо от традиционных факторов риска. Было показано, что определение САС улучшает модель прогнозирования риска [37; 123; 158]. В различных клинических рекомендациях отмечается использование оценки САС в отдельных группах пациентов для дальнейшей стратификации риска ИБС [46; 157]. В настоящее время Американская ассоциация кардиологов дает рекомендацию класса IIa (табл. 1) для измерения САС у бессимптомных лиц с промежуточным риском ИБС, с показателем по Framingham для 10-летнего риска ИБС от 10% до 20%. Также существует рекомендация класса IIa для обследования пациентов с бессимптомным диабетом в возрасте старше 40 лет [44].

Таблица 1. Деление на классы рекомендаций по профилактическим вмешательствам [2]

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общее мнение свидетельствуют о том, что рекомендованное лечение или процедура выгодное, полезное, эффективное	Рекомендовано/ показано
Класс II	Доказательство противоречивое и/или расхождение мнений о полезности/эффективности назначенного лечения или процедуры	
Класс IIa	Вес доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности	Следует рассмотреть
Класс IIb	Полезность/эффективность менее обоснованы доказательствами или мнением экспертов	Можно рассмотреть
Класс III	Доказательства или общее мнение свидетельствуют о том, что рекомендованное лечение или процедура невыгодное, бесполезное, неэффективное и в некоторых случаях могут нанести вред	Не рекомендовано

Исследования, проведенные Framingham и аналогичные ему, способствовали изменению парадигмы во второй половине 20-го века, от

концентрирования внимания на лечении пациентов с установленным ССЗ до профилактики таких заболеваний у лиц, подверженных высокому риску. Ключевым элементом этой стратегии была способность выявлять лиц, наиболее подверженных сердечно-сосудистым осложнениям в будущем, чтобы обеспечить целенаправленность профилактических вмешательств. Исследования в этот период ввели такие понятия как сердечно-сосудистые «факторы риска», включая АГ, гиперлипидемию и сахарный диабет [94]. Действительно, термин «фактор риска» был популяризирован в медицинской лексике Томасом Добером и Уильямом Каннелем в их публикации 1961 года «Факторы риска в развитии ишемической болезни сердца» [68].

Согласно рекомендациям Российского общества кардиологов определение суммарного сердечно-сосудистого риска необходимо проводить лицам 40-65 лет при проведении им комплексного обследования в центрах здоровья (1 раз в год), профилактических медицинских осмотров (1 раз в 2 года) и диспансеризации определенных групп взрослого населения (1 раз в 3 года) [2]. В Российской Федерации для оценки риска ССЗ принята к использованию шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанная для оценки риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет (рис.2).

Также к значимым факторам риска ССЗ относят:

- 1) низкий социально-экономический статус, социальная изоляция, тревога, депрессия,
- 2) избыточная масса тела и абдоминальное ожирение,
- 3) лодыжечно-плечевой индекс, оцениваемый по уровню АД,
- 4) атеросклеротические бляшки, выявленные при ультразвуковом исследовании сонных артерий,
- 5) преждевременное развитие ССЗ у ближайших родственников (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин),



б) индекс коронарного кальция по данным КТ [2].

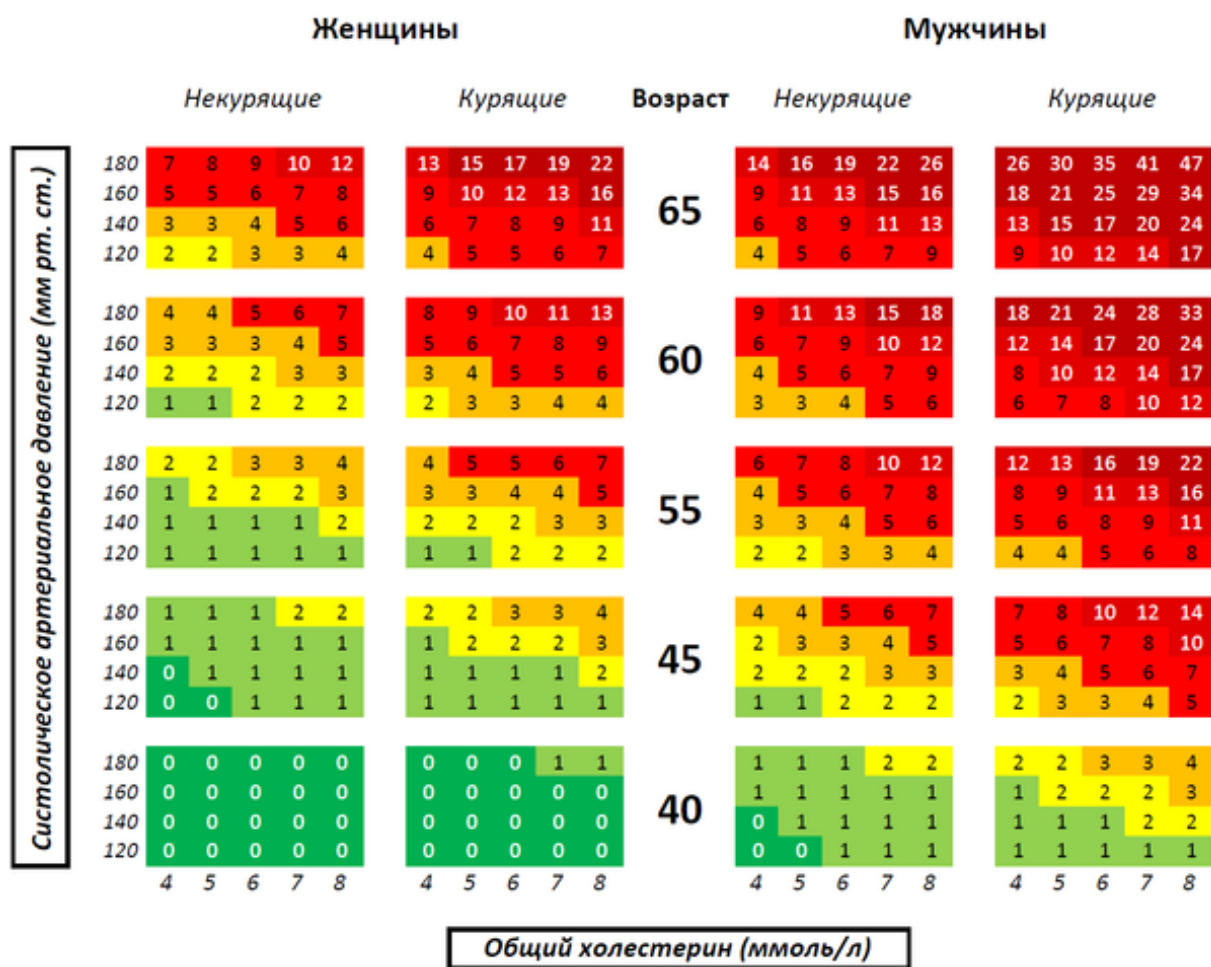


Рисунок 2. Шкала SCORE: 10-летний риск смерти от фатальных осложнений ССЗ в популяциях с высоким риском.

Одним из важных немедикаментозных методов профилактики ожирения является регулярная физическая активность. Согласно данным ВОЗ [174] взрослым в возрасте 18-64 лет рекомендуется:

- уделять аэробной физической активности умеренной интенсивности не менее 2,5-5 часов в неделю;
- или аэробной физической активности высокой интенсивности не менее 1,25-2,5 часа в неделю; или уделять время аналогичному по нагрузке сочетанию физической активности средней и высокой интенсивности в течение недели;

- а также дважды в неделю или чаще уделять время физической активности средней или высокой интенсивности, направленной на развитие мышечной силы всех основных групп мышц;
- ограничить время, проводимое в положении сидя или лежа

Для людей старше 64 лет рекомендации несколько иные:

- в рамках индивидуальной привычной еженедельной физической активности 3 раза в неделю или чаще уделять время разнообразной многокомпонентной физической активности, в которой основной упор делается на тренировки по улучшению функционального равновесия и силовые тренировки умеренной интенсивности.

## **1.2. Современное представление о корреляции сосудистых кальцинатов молочной железы с кальцинатами в коронарных артериях**

Рак молочной железы относится к социально значимым заболеваниям и является одной из основных причин смертности среди женщин по данным ВОЗ. Так, в 2018 году в мире умерло 627 тысяч женщин от рака молочной железы, что составило 15% всех смертей от злокачественных образований среди женщин [172]. Для снижения данного показателя в развитых странах введены программы скрининга рака молочной железы, как правило, включающие проведение ежегодной маммографии. Маммография является эффективным инструментом раннего выявления рака молочной железы, и ее применение в качестве инструмента скрининга приводит к снижению показателей смертности от рака молочной железы [112]. Рекомендованный возраст начала скрининга рака молочной железы у женщин среднего риска варьируется от 40 до 50 лет [84].

На маммограммах визуализируются различные типы кальцинатов. Подробная классификация с иллюстрациями различных типов кальцинатов приводится в Атласе BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System): кальцинаты, обусловленные доброкачественным процессом, выявленные при маммографии, обычно большого размера, зернистые, круглые с ровным

контуром и лучше визуализируются по сравнению с кальцинатами при злокачественных образованиях. Кальцинаты при раке молочной железы (а также при многих доброкачественных процессах), как правило, мелкого размера и, для того чтобы их увидеть, не редко требуются дополнительные снимки с увеличением. В том случае, когда точно определить доброкачественную природу кальцинатов невозможно, необходимо описать их морфологию и распределение [12]. Классификация кальцинатов в молочной железе, выявляемых при маммографии приведена в таблице 2.

Таблица 2. Кальцинаты в молочной железе, выявляемые при маммографии [12].

1. Доброкачественной природы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кальцинаты кожи</li> <li>• Сосудистые</li> <li>• Кальцинаты типа «поп-корн»</li> <li>• Крупные продолговатые</li> <li>• Круглые</li> <li>• В виде «кольца»</li> <li>• Дистрофические</li> <li>• Взвесь кальция</li> <li>• Кальцинаты швов</li> </ul>
2. Подозрительные на злокачественные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аморфные</li> <li>• Крупные неоднородные</li> <li>• Мелкие плеоморфные</li> <li>• Линейные или линейные ветвящиеся</li> </ul>
3. Характер распределения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диффузные</li> <li>• Регионарные</li> <li>• Сгруппированные</li> <li>• Линейные</li> <li>• Сегментарные</li> </ul>

К типично доброкачественным кальцинатам относятся сосудистые (breast arterial calcification – BAC), которые имеют вид параллельных линий или линейных тубулярных структур, непосредственно связанных с кровеносными сосудами. Тем не менее, наличие или отсутствие сосудистых кальцинатов в молочной железе врач-рентгенолог может не отмечать в

протоколе маммографии [12]. Кальцинаты в молочной железе выявляются именно на маммограммах, вне зависимости от плотности и структуры паренхимы молочной железы. Именно поэтому, пациенткам старше 40 лет, с высокой плотностью молочных желез, в качестве скринингового метода диагностики рака молочной железы рекомендовано выполнение в первую очередь цифровой маммографии, а затем УЗИ [12; 154]. Пациенткам, перенесшим в анамнезе радикальную резекцию молочной железы по поводу рака в качестве контрольного метода исследования также рекомендовано выполнение маммографии для выявления кальцинатов, подозрительных на злокачественные [135].

В последние годы публикуются многочисленные работы, показывающие, что ВАС являются потенциальным прогностическим фактором риска ССЗ [53; 65; 146]. Matsumura с соавт. [100] одними из первых описали наличие ВАС как сильный и независимый предиктор кальцификации коронарных артерий. Более ранние работы демонстрируют связь ВАС с артериальной гипертензией, диабетом, дислипидемией и почечной недостаточностью [63]. Также была описана корреляция существующей ИБС с более высокой распространенностью сосудистых кальцинатов в молочной железе [35].

С точки зрения патологической анатомии важно учитывать, что расположение ВАС и САС различно. Действительно, ВАС является проявлением артериосклероза Менкеберга, при котором поражается средняя оболочка стенки артерии, и возникает в отсутствие макрофагов или отложений липидов. Напротив, САС локализуется в интиме и связан с экспрессией факторов роста, воспалительных клеток, отложений липидов и матриксных белков. В этом случае ВАС можно рассматривать как необструктивное состояние, приводящее к снижению эластичности артерий [98].

### *Этиология атеросклероза Менкенберга*

Артериосклероз Менкеберга – это форма склеротических повреждений, характеризующаяся поражением средней оболочки артерий эластичного и эластично-мышечного типа и проявляющаяся рядом признаков: некрозом, склерозом и кальцинозом. Для этого заболевания в большей мере имеют значение процессы дегенерации и склерозирования сосудистой стенки, отложение солей кальция в сосудистой стенке вместо холестерина [5].

Болезнь Менкеберга отличается от атеросклероза и встречается в различных сосудистых руслах. Кальциноз средней оболочки артерий может возникать в отсутствие вторичных факторов риска (первичный кальциноз средней оболочки артерий) и независимо от атеросклероза. Возможно одновременное поражение нескольких сосудистых русел, включая коронарные артерии. Системный характер первичного кальциноза средней оболочки артерий согласуется с генетической этиологией данного заболевания [81].

Сосудистые кальцинаты имеют состав, сходный с минералами костей. Кальциноз средней оболочки артерии представляет собой отложения гидроксиапатита. Процессы сосудистого кальциноза, связанные с образованием атеросклеротических бляшек, могут быть инициированы специфическими биохимическими каскадами, которые в целом отличаются от каскадов, вызванных первичным повреждением эластических волокон, которое происходит при кальцинозе средней оболочки; однако оба механизма в конечном итоге приводят к эктопическому сосудистому кальцинозу. Традиционно выделяли две основные формы эктопической (патологической) кальцификации: оссификация сосудов (активный процесс) и петрификация (пассивный процесс), описанные Вирховым [167]. Кальциноз средней оболочки определяется в артериях нижних конечностей, крупных артериях эластического типа (восходящая аорта), средних

висцеральных и почечных артериях, а также в небольших артериях (коронарных, височных, яичниковых, паразитовидных, молочных желез и др.), диаметром не более 0,5 мм [82].

При изучении патогенеза сосудистого кальциноза выявлены как внутриклеточные, так и внеклеточные отложения. Внутриклеточные отложения находятся в гладкомышечных клетках сосудов; внеклеточные отложения в основном связаны с поврежденными эластичными волокнами внеклеточного матрикса.

В клинических условиях артериосклероз Менкенберга часто является случайной находкой на рентгеновских снимках таза или нижних конечностей. Артериосклероз Менкенберга определяется как однородные линейные рентгеноконтрастные «железнодорожные рельсы», в отличие от дискретных рентгеноконтрастных отложений, выявляемых при атеросклерозе [90]. По мере прогрессирования заболевания грануляции становятся более грубыми [82].

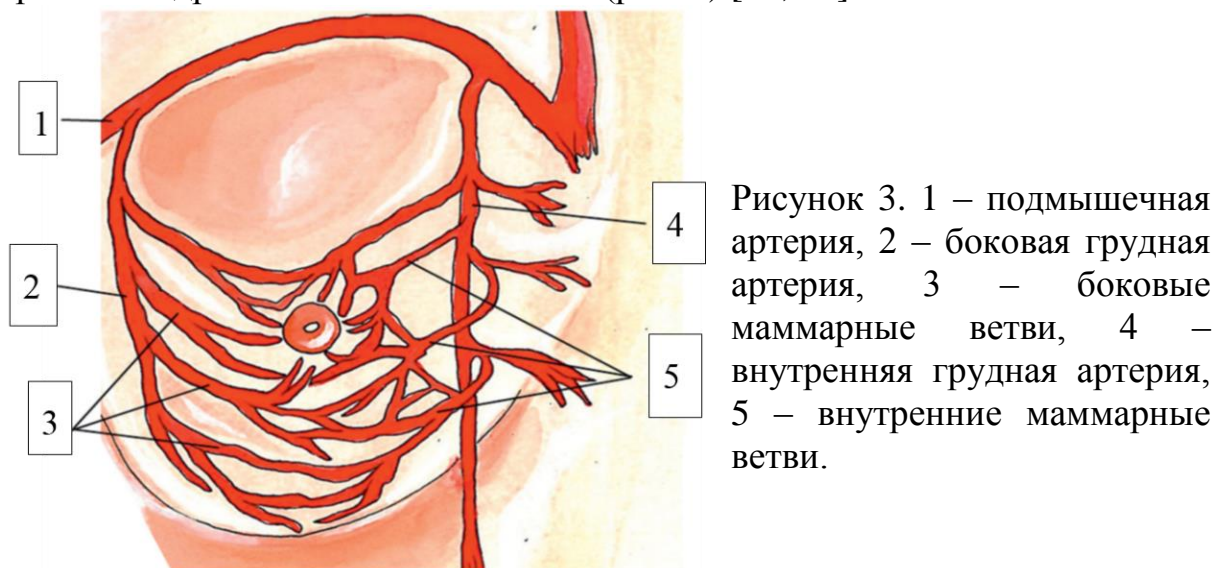
В зависимости от этиологических, патогенетических и морфологических признаков различают следующие виды артериосклероза:

1. атеросклероз (метаболический артериосклероз);
2. артериосклероз, или гиалиноз (например, при гипертонической болезни);
3. воспалительный артериосклероз (например, сифилитический, туберкулезный);
4. аллергический артериосклероз (например, при узелковом периартериите);
5. токсический артериосклероз (например, адреналиновый);

6. первичный кальциноз средней оболочки артерий (медиакальциноз Менкенберга);
7. возрастной (старческий) артериосклероз [5].

### ***Кровоснабжение молочной железы***

Артериальное кровоснабжение молочной железы происходит главным образом от внутренней грудной артерии, ветви которой питают центральный и медиальные квадранты молочной железы. Боковая грудная артерия кровоснабжает верхне-наружный квадрант молочной железы, тогда как ветви подключичной и подмышечной артерий обычно кровоснабжают часть верхних квадрантов молочной железы (рис. 3) [34; 64].



Кровоснабжение молочной железы зависит от физиологической активности и увеличивается во время беременности и кормления грудью. На сосудистую систему молочных желез также влияют возраст, вазоактивные препараты и менопаузальный статус (у женщин в пременопаузе объем крови в груди выше, чем у женщин в постменопаузе) [34].

С другой стороны, артериальная кальцификация меди, впервые описанная Мёнскеберг в 1903 году, представляет собой регулируемый процесс, определяемый как неокклюзивная периферическая кальцификация малых и средних артерий [148; 161; 163], которая происходит в отсутствие

макрофагов или отложения липидов [40] и обычно связана со старением, диабетом и терминальной почечной недостаточностью [26; 78; 106]. ВАС считается формой кальциноза средней оболочки сосуда [38]. Интересно, что ВАС является результатом сложного процесса минерализации, сходного с процессом формирования кости [132].

Распространенность ВАС увеличивается с возрастом, так как ВАС чаще наблюдается после менопаузы и реже среди женщин, получающих гормональную терапию [53]. Также ВАС варьируется в зависимости от расовой / этнической принадлежности [131]. Также были описаны корреляции с сахарным диабетом [7; 29; 61; 136; 156], гипертонией [98; 114; 136; 156], гиперлипидемией [136] и хронической болезнью почек / альбуминурией [7; 29; 54; 98; 114; 136; 156]. Однако эти результаты заметно различаются в разных исследованиях. Недавний метаанализ показал наличие связи между ВАС и возрастом, сахарным диабетом, а также некоторыми репродуктивными признаками, такими как паритет [53; 86].

Распространенность ВАС у женщин широко варьирует в опубликованных исследованиях, что может быть связано с гетерогенностью популяций и / или используемого оборудования для выполнения маммографии. Таким образом, распространенность ВАС находится в пределах от 10% до 12% в групповых исследованиях здоровых женщин старше 70 лет [53; 86].

Несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие о том, что ВАС связан как с субклиническим, так и с клиническим проявлением ССЗ, важно отметить, что ранние исследования обнаружили различную распространенность ВАС в общей популяции [53; 63]. Действительно, данные работы были основаны на аналоговой маммографии. Фактически, более высокая распространенность ВАС, описанная в более поздних работах,



может быть объяснена использованием цифровых маммограмм, которые более чувствительны к наличию ВАС [181].

### ***Выявление и подсчет ВАС***

До настоящего времени наибольший опыт с обнаружением ВАС с использованием стандартных методов визуализации получен при скрининговой маммографии (Рис. 4). Современные маммографы разработаны для обнаружения и характеристики микрокальцинатов [149], нередко встречающихся при раке молочной железы. При маммографии используется специализированная рентгенографическая технология с анодом и фильтрами из молибдена и иногда родия для повышения контрастного разрешения, что позволяет обнаруживать микрокальцинаты на фоне плотной ткани молочной железы. Маммографическая установка отличается своим техническим содержанием от большинства рентгенографических устройств, которые используют вольфрамовый анод и алюминиевый фильтр. Типичная маммографическая трубка имеет 2 выбираемых оптических фокуса, оба из которых меньше, чем оптический фокус в большинстве рентгенографических аппаратов. Меньшие оптические фокусы уменьшают размытость, увеличивая пространственное разрешение и обеспечивая уровень детализации, необходимый для обнаружения и характеристики микрокальцинатов.

Эта техническое устройство одинаково для аналоговой маммографии, цифровой маммографии и цифрового томосинтеза молочных желез. Цифровые методы позволяют оптимизировать полученные изображения для повышения качества визуализации находок в молочной железе. Хотя кальцинаты сосудов обычно можно охарактеризовать на обычных скрининговых изображениях, для определения других типов кальцификации молочных желез необходимы дополнительные двухмерные увеличения.

Сосудистые кальцинаты обычно легко отличимы от злокачественных микрокальцинатов по морфологии и распределению. Тем не менее, важно

отметить, что в настоящее время не существует стандартизированных методов, с помощью которых можно измерять или регистрировать ВАС в обычной клинической практике, хотя предпринимаются усилия по созданию методов количественной оценки [62]. В большинстве исследований [6; 29; 32; 71; 74; 93; 98; 113; 145; 175] используется качественная оценка сосудистых обызвествлений молочных желез, и ВАС классифицируется как признак «отсутствует» или «присутствует». То же самое относится к единственному исследованию, в котором ВАС оценивался с помощью КТ [55].

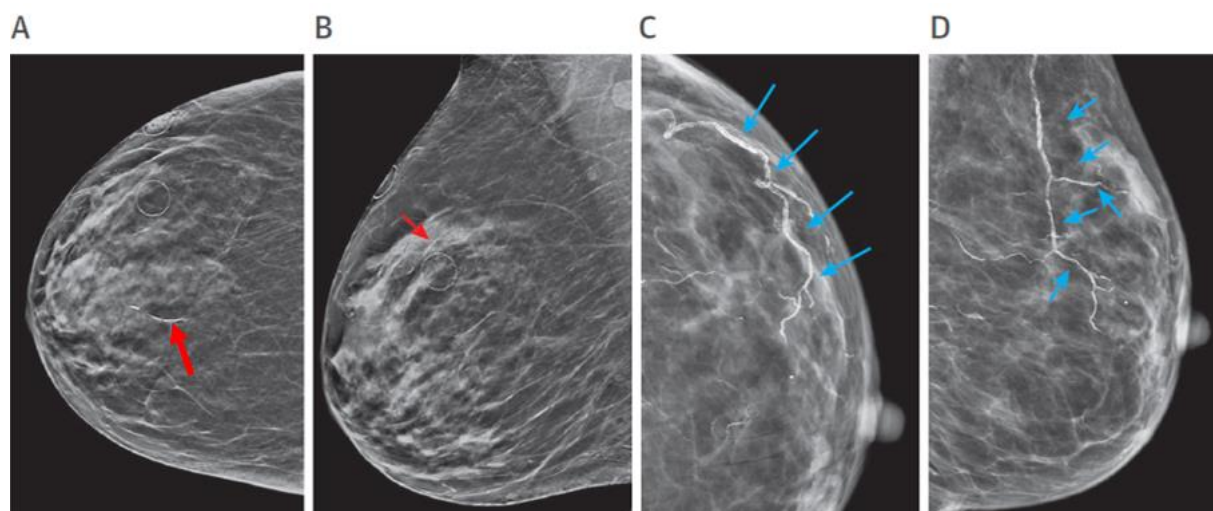


Рисунок 4. Краниокаудальная (А) и медиолатеральная (В) проекции, реконструированные изображения томосинтеза правой молочной железы, определяются кальцинаты в проекции одного сосуда (красная стрелка). На краниокаудальной (С) и медиолатеральной (D) маммограммах с увеличением левой молочной железы, визуализируются кальцинаты нескольких сосудов (синие стрелки) [128].

#### ***ВАС как потенциальный фактор риска ССЗ***

Несмотря на большое количество эпидемиологических исследований, патофизиологическая связь между ВАС и ССЗ все еще не полностью ясна. Основываясь на патофизиологии образования сосудистых кальцинатов в молочных железах, ВАС может представлять собой маркер повышенной ригидности сосудов и, следовательно, состояний, тесно связанных с этим процессом, таких как диабет или хроническая болезнь почек [38]. Поскольку измерение ВАС будет отражать воздействие этих факторов на протяжении

всей жизни, оно будет объяснять независимые корреляции между ВАС и ССЗ, наблюдаемые во многих эпидемиологических исследованиях после корректировки однократных измерений традиционных факторов риска. Примечательно, что недавний метаанализ показал, что у курильщиков распространенность ВАС была ниже, чем у некурящих [53]. Хотя было высказано предположение, что данное явление можно объяснить влиянием курения на вес и метаболизм эстрогена [136].

В литературе описана связь между ВАС, измеренным с помощью КТ, и смертностью, а также САС [55], который в настоящее время считается наиболее надежным маркером визуализации, используемым в оценке риска ССЗ [43; 121]. Потенциальным объяснением может быть то, что, в то время как САС фиксирует подверженность факторам риска, которые являются ключевыми для формирования коронарного атеросклероза [15] (например, холестерин липопротеинов низкой плотности), ВАС может быть лучшим предиктором риска ССЗ, связанных с ригидностью стенок артерий [78; 127; 168]. В свою очередь ригидность стенок коронарных артерий может привести к смертности от ССЗ не только вследствие коронарного атеросклероза, но также посредством других механизмов, таких как сердечная недостаточность или инсульт.

На основании широкого применения маммографии, возможности обнаружения ВАС на стандартных маммограммах без дополнительного обследования, а также на основании результатов работ, связывающих ВАС и повышенный риск ССЗ [7; 54; 55; 61; 142], были предложены первые клинические подходы применения оценки ВАС в качестве инструмента скрининга риска ССЗ [111; 124]. При этом случайное обнаружение ВАС у женщин, проходящих скрининг рака молочной железы (или другие тесты визуализации, например, рутинная КТ грудной клетки, однако, разрешение при этих методах является низким для ВАС, что делает их менее информативным), позволило бы выделять, по-видимому, среди здоровых

женщин, тех, кто может подвергаться повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний. Данной группе пациенток может быть рекомендована дальнейшая оценка риска и/или профилактические мероприятия. Это может быть особенно актуально среди женщин, проходящих маммографию без дополнительного клинического осмотра.

Конкретная стратегия оценки риска / рекомендаций по дальнейшей тактике ведения пациенток, которая должна быть инициирована при обнаружении ВАС, в настоящее время не определена. Тем не менее, адекватным первым шагом может быть обследование данных пациенток с использованием 10-летнего показателя риска ССЗ. У женщин, для которых вероятность сердечно-сосудистых заболеваний была оценена ранее, обнаружение ВАС может привести к повышению риска.

После того, как 10-летний риск ССЗ был определен, для женщин, входящих в группу высокого риска следует рассмотреть назначение статинов в соответствии с действующими рекомендациями профилактики ССЗ [122]. У женщин с ВАС, но с невысоким риском, можно использовать дополнительные инструменты диагностики, такие как выявление САС. Все эти потенциальные подходы следует обсудить с пациенткой при принятии решений.

Поскольку отсутствие ВАС не обязательно означает низкий риск, женщины без ВАС все равно должны проходить стандартную оценку риска ССЗ. Таким образом, ВАС как инструмент «скрининга» будет использоваться для выявления практически здоровых женщин, потенциально подверженных повышенному риску ССЗ, но не для исключения из групп риска.

Независимо от используемой стратегии оценки риска, обнаружение ВАС должно привести к рекомендациям по изменению образа жизни. Наконец, учитывая тесную связь между ВАС и повышенным риском ССЗ,

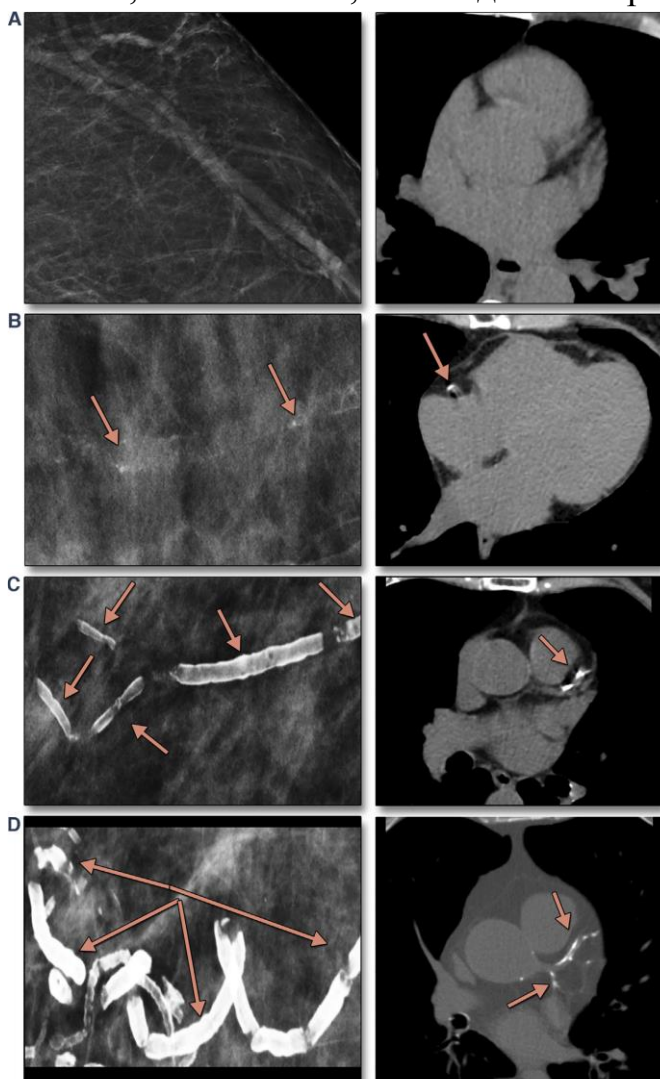
некоторые клиницисты, возможно, захотят рассмотреть вопрос о назначении пациенту статина без дальнейшего обследования.

Среди доступных в настоящее время методов для дальнейшей оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний определение САС продемонстрировало наилучшие результаты [121; 176]. Тем не менее, сосудистые кальцинаты не коронарных артерий, которые также могут быть оценены с использованием КТ грудной клетки, например, в стенке грудной аорты [23; 80; 171], были предложены в качестве инструментов, которые могут собирать дополнительную прогностическую информацию помимо САС и улучшать прогнозы риска ССЗ.

В последнее время было высказано предположение, что ВАС, измеренный с использованием КТ, может улучшить оценку риска по сравнению с традиционными факторами риска ССЗ и САС [55]. В группе из 163 женщин, которым была выполнена КТ всего тела, ВАС был тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин после поправки на общепринятые факторы риска, а также категориальным баллом, состоящим из САС и нескольких сосудистых кальцинатов не коронарных артерий [55]. Тем не менее, важно отметить, что в описанном исследовании распространенность ВАС составила всего 4%. КТ менее чувствительна, чем маммография, для обнаружения ВАС, и установленные корреляции могли быть связаны с тем, что для обнаружения на КТ требуется более высокая степень кальцификации сосудов молочной железы. Данные проблемы наряду с небольшой выборкой и используемым статистическим моделированием делают эти многообещающие выводы гипотезой.

В работе Margolies с соавт. [98] САС определялся в качественной шкале: отсутствуют, легкая, умеренная, или тяжелая степень (0, 1, 2 и 3, соответственно) в каждой из 4 основных коронарных артерий (ствол левой коронарной артерии, передней межжелудочковой артерии, огибающей

артерии и правой коронарной артерии). При легкой степени было кальцинировано менее трети длины артерии, при умеренной – от одной до двух третей длины сосуда, при тяжелой – более двух третей. Таким образом, для каждого пациента по 4 артериям была выставлена оценка от 0 до 12 баллов. ВАС определялся при анализе цифровой маммографии с учетом количества вовлеченных сосудов в каждой молочной железе (от 1 до 6). Также баллы присваивались по большей протяженности кальцинированной части сосуда (0 – отсутствие, 1 – менее одной трети, 2 – от одной до двух третей, 3 – более двух третей) и по плотности кальция в наиболее пораженном сегменте сосуда (0 – нулевая, 1 – умеренная с четкой визуализацией просвета и/или кальцинацией только одной стенки сосуда, 2 – умеренная с нечетким просветом сосуда и кальцинацией тангенциальных стенок, 3 – тяжелая, без видимого просвета) (рис. 5). Таким образом, для



каждой пациентки была выставлена оценка ВАС от 0 до 12 для каждой молочной железы.

Рисунок 5. (А) женщина, 48 лет, маммография без патологических находок, ВАС  $\frac{1}{4}$  0 (слева) и нормальной компьютерной томографией с САС  $\frac{1}{4}$  0 (справа). (В) женщина, 58 лет, маммография с ВАС  $\frac{1}{4}$  1 (слева) и КТ с САС  $\frac{1}{4}$  2 в правой коронарной артерии (справа). (С) женщина, 54 года, маммография с ВАС  $\frac{1}{4}$  9 (слева) и КТ с САС  $\frac{1}{4}$  7 в передней межжелудочковой артерии (справа). (D) женщина, 61 год, маммография с ВАС  $\frac{1}{4}$  12 (слева) и КТ с САС  $\frac{1}{4}$  12 в передней межжелудочковой артерии и левой огибающей коронарных артериях (справа). Стрелками показан кальциноз артерий [98].

В данном исследовании продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь оценки ВАС в большой популяции женщин с САС [98].

ВАС может оцениваться с помощью шкалы классификации, предложенной Loberant et al. [91]. Соответственно, отсутствие кальцификации было классифицировано как степень 0; незначительная точечная сосудистая кальцификация как степень I; крупные зернистые кальцинаты, по типу трамвайных рельс или в виде кольца менее, чем в 3 сосудах как степень II; и крупные зернистые кальцинаты в 3 сосудах и более как степень III (рис. 6).

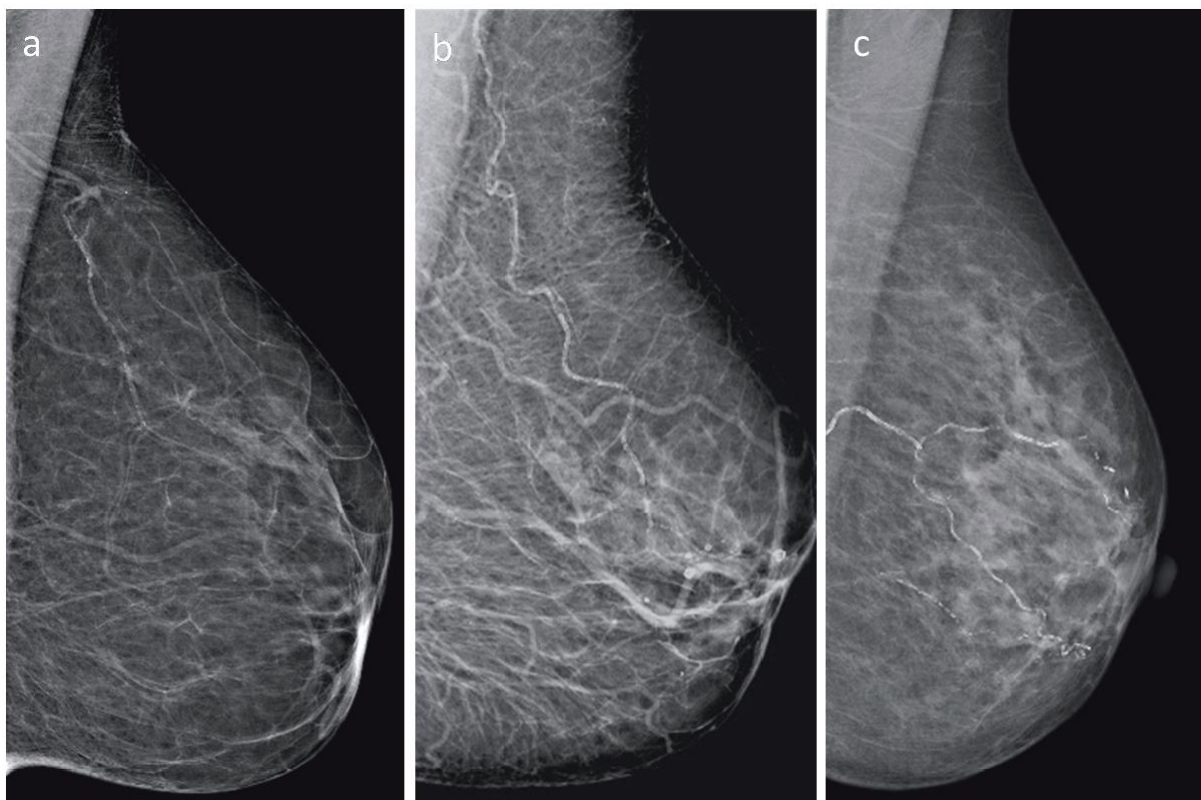


Рисунок 6. Оценка сосудистого кальциноза в молочной железе (ВАС) на маммографии. Степень I: небольшая, точечные сосудистые кальцинаты (а); степень II: крупные зернистые кальцинаты, по типу трамвайных рельс менее, чем в 3 сосудах (b); степень III: крупные зернистые кальцинаты или кальцинаты по типу трамвайных рельс в 3 сосудах или более (с); кальцинаты обозначены стрелками [151].

В описанном исследовании показано, что как САС, так и кальциноз аорты чаще встречаются у женщин с ВАС. Кроме того, было установлено, что степень ВАС является независимым фактором риска для САС. Эти



результаты свидетельствуют о том, что наличие ВАС у женщин дает косвенное представление о наличии коронарного атеросклероза [151].

### *Взаимосвязь ВАС с различными факторами риска, данными опросников*

ВАС, выявленный с помощью маммографии, связан с 10-летним риском летального исхода от ССЗ, рассчитанным с помощью системы оценки риска SCORE [177]. В нескольких исследованиях была исследована связь между ВАС и репродуктивными факторами, такими как продолжительность грудного вскармливания, количество родов, возраст наступления менопаузы и продолжительность менопаузы [126; 141]. Кроме того, было показано, что наличие ВАС связано с возрастом, артериальной гипертонией, сахарным диабетом, наличием ИБС, заболеванием периферических артерий и метаболическим синдромом [14; 17; 63; 76; 178].

В однофакторном анализе в работе YALÇIN с соавт. [175] было выявлено, что возраст, паритет и грудное вскармливание являются отдельными факторами риска, влияющими на развитие ВАС, в отличие от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Кальциноз средней оболочки стенки артерий, развивающийся в пожилом возрасте, встречается при сахарном диабете, хронической болезни почек. Эндогенные ингибиторы играют важную роль в предотвращении кальциноза стенок артерий. Матричный белок Gla относится к витамин-К-зависимым ингибиторам кальциноза и синтезируется гладкими мышцами сосудов [92]. Роль матричного белка Gla вызывает беспокойство по поводу возможного влияния варфарина на кальциноз сосудов. В литературе описано изучение влияния варфарина на кальциноз меди на примере сосудов молочной железы [155]. Сосудистые кальцинаты определялись как тонкие линейные структуры по ходу стенок сосудов, и результат оценивался как положительный при кальцинозе двух стенок  $\geq 1$  сосуда (рис.7).



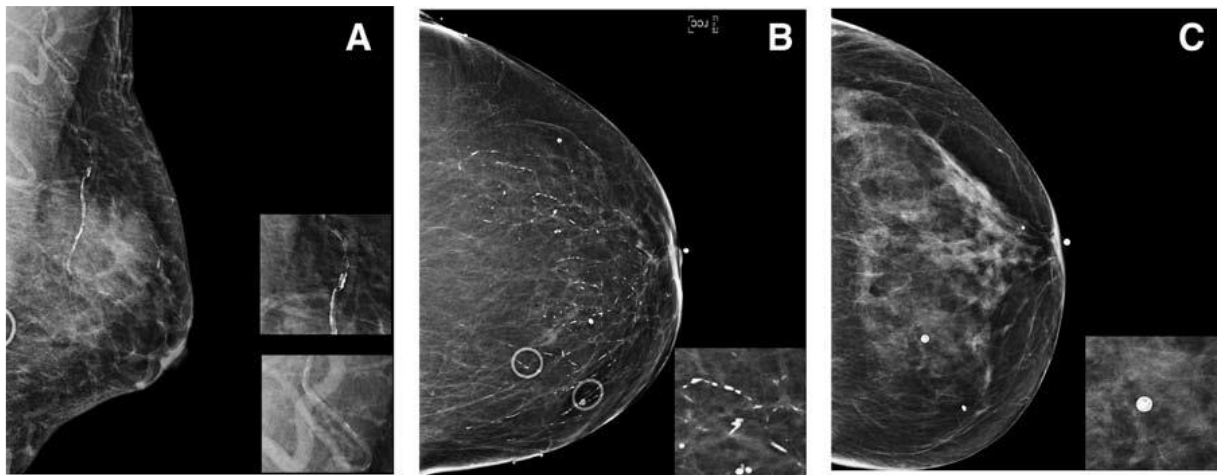


Рисунок 7. Сосудистый кальциноз в молочных железах. А – двойной линейный контур кальцинозов, указывающий на сосудистую природу; вставки: с увеличением, тяжелая степень (верхняя) и легкая степень (нижняя) сосудистого кальциноза. В – линейные кальцинозы, характерные для протоковой системы; вставка: с увеличением. С – нелинейные кальцинозы, не сосудистой природы; вставка: с увеличением [155].

Для подтверждения влияния варфарина на кальциноз меди в том числе у мужчин было выполнено аналогичное исследование с анализом кальциноза артерий нижних конечностей на рентгенограммах (рис.8).

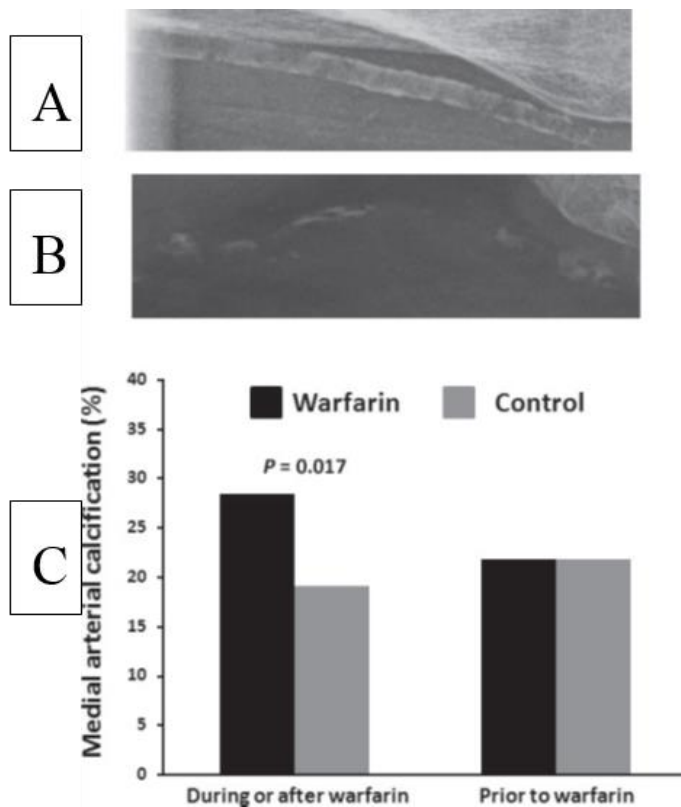


Рисунок 8. Кальциноз меди и атеросклеротический кальциноз. А – рентгенограмма задней большеберцовой артерии, кальциноз меди. В – рентгенограмма бедренной артерии, атеросклероз. С – распространенность кальциноза меди на рентгенограммах артерий нижних конечностей, выполненных во время или после терапии варфарином (n = 430) и перед терапией варфарином (n = 156), по сравнению с контрольными пациентами, соответствующего возраста, пола и наличия/отсутствия сахарного диабета [50].

Распространенность кальциноза артерий молочной железы увеличивается у женщин с текущим или анамнестическим употреблением варфарина, независимо от других факторов риска и условий, предшествующих употреблению варфарина. Данный эффект представляется кумулятивным и может быть необратимым [155]. Использование варфарина связано с кальцинозом артерий нижних конечностей у мужчин и женщин, независимо от возраста, пола, наличия сахарного диабета. Данный вывод может иметь значение при назначении длительной антикоагулянтной терапии [50].

### *Предпочтения пациенток в отношении указания ВАС в протоколе маммографии*

Оценка ВАС коррелирует с оценкой риска по Фремингемской шкале и оценкой риска по объединенной когорте 2013 года на наличие кальциноза коронарных артерий [98]. В литературе описана работа [99], в которой был рассмотрен вопрос о предпочтениях пациентов в получении информации о сосудистых кальцинатах, выявленных при маммографии. Анкета включает краткое описание ВАС и его связи с сердечно-сосудистым риском и вопросы о возрасте, расе, этнической принадлежности и уровне образования. Один вопрос касался того, были ли пациенты ранее знакомы с ВАС, потому что эта тема привлекла большое внимание средств массовой информации непосредственно перед проведением опроса. Пациентов также спрашивали об их здоровье (курение, ССЗ, артериальная гипертензия и сахарный диабет). В разделе о ВАС пациентов спрашивали, хотят ли они узнать, есть ли у них ВАС, и если да, то как они предпочитают получать уведомления. Пациентам были предоставлены четыре варианта, и им было разрешено выбрать один или несколько из них: врач-рентгенолог сообщает по телефону, врач-рентгенолог указывает в электронном письме вместе с результатами маммографии, лечащий врач сообщает на приеме, и лечащий врач информирует по телефону. Было показано, что более 95% пациенток с

маммографией заинтересованы в том, чтобы узнавать о сосудистых кальцинатах молочных желез, и что большинство из них будет принимать решение на основании этой информации. Это верно независимо от того, какой образ жизни ведут пациентки, например, курение, и независимо от того, знают ли они о состоянии своей сердечно-сосудистой системы. Все женщины, которые не знали, есть ли у них ССЗ, ответили на вопрос о протоколе маммографии, что они хотели бы знать, есть ли у них ВАС. Указание ВАС в протоколе предоставляет инструмент стратификации риска ССЗ. Если бы ВАС был обычным компонентом протокола маммографии, женщины и их лечащие врачи должны были бы обсуждать наличие ВАС. Подобное обсуждение может привести к соответствующим назначениям дополнительных диагностических методов визуализации и лабораторной диагностике, а также в качестве поощрения к изменению образа жизни. Потенциальная скрытая польза от маммографии может способствовать профилактике, диагностике и лечению ССЗ у женщин. Во многих отношениях указание ВАС в протоколе маммографии и предоставление соответствующих рекомендаций по дальнейшей тактике ведения пациенток сопоставим с указанием рентгенологической плотности молочной железы. Известно, что рентгенологическая плотность молочных желез влияет на выявление образований с помощью маммографии [21; 22]. Несмотря на важное значение рентгенологической плотности молочных желез до 2009 года ее не указывали в протоколах маммографии [95]. Точно так же ВАС легко определяется на маммограммах, но обычно не указывается в протоколе. Таким образом, указание ВАС в протоколе маммографии в качестве стандартной практики может способствовать профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [99].

Таким образом, случайное обнаружение кальция в артериях молочной железы у женщин, проходящих рутинную скрининговую маммографию по поводу рака молочной железы, может быть предложено в качестве

потенциального инструмента для скрининга риска сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых женщин [25; 111; 124]. Совсем недавно было также предложено, что ВАС, измеренный с помощью компьютерной томографии, может иметь дополнительную ценность в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний, помимо показателя кальция в коронарной артерии (САС) [55].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что, ВАС, по-видимому, связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, несмотря на наличие корреляций только с некоторыми из известных факторов риска ССЗ. Вероятно, кальциноз меди артерии может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний иным путем, чем атеросклероз интимы. Учитывая, что маммография уже включена в программы скрининга, обнаружение ВАС могло бы стать потенциальным инструментом скрининга субклинических ССЗ и ИБС у женщин с бессимптомным течением без дополнительных затрат по сравнению с другой стратегией скрининга ССЗ. Данная проблема до конца не изучена, поэтому в настоящем исследовании оценивается роль ВАС в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний у женщин на территории Российской Федерации.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика пациентов

В Медицинском научно-образовательном центре МГУ имени М.В. Ломоносова в период с 01.08.2019 года по 07.10.2020 года было обследовано 144 пациентки, в возрасте от 38 лет до 89 года (табл. 3), средний возраст составил 63 года  $\pm$  10,9.

Таблица 3. Распределение пациенток по возрасту

Возраст (годы)	Количество пациентов	
	Абсолютное число	% от общего количества
38-49	19	13,2
50-59	37	25,7
60-69	44	30,55
70 и старше	44	30,55
Всего	144	100

Все пациентки были европеоидной расы.

Критерии исключения: пациентки, с коронарной реваскуляризацией (аорто-коронарным и маммарно-коронарным шунтированием, стентированием коронарных артерий) в анамнезе, т.к. в этом случае не осуществляют оценку кальциевого индекса в коронарных артериях.

Исследование проводилось в два этапа.

I. На первом этапе были обследованы 123 пациентки. Направительными диагнозами были: 1) рутинная скрининговая маммография, 2) диагностическая маммография.

6 пациенток имели в анамнезе злокачественные новообразования (табл. 4). У пациенток не было аугментационной маммопластики. У 11 пациенток в анамнезе были операции на молочной железе, из них у 1 – мастэктомия по поводу рака молочной железы (табл. 4).

II. На втором этапе исследования была выделена группа сравнения, включающая 21 пациентку, находящуюся на стационарном лечении в отделении кардиологии. Направительными диагнозами были: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. У 2 пациенток в анамнезе был инфаркт миокарда. 5 пациенток имели в анамнезе злокачественные новообразования, из них у 2 – мастэктомия по поводу рака молочной железы (табл. 5). Все пациентки были не курящими.

Таблица 4. Характеристика заболеваний пациенток 1 группы

Характеристика		Количество пациенток
Злокачественные новообразования	Рак молочной железы	4
	Неходжкинская лимфома	1
	Базальноклеточный рак кожи	1
Операции	На молочной железе	11
	Другой локализации (ЖКТ, гинекология, офтальмология, костно-мышечная система)	68

Таблица 5. Характеристика заболеваний пациенток 2 группы

Характеристика		Количество пациенток
ССЗ	ИБС	13
	Артериальная гипертензия	20
Злокачественные новообразования	Рак молочной железы	2
	Меланома	1
	Рак толстой кишки	2
Операции	На молочной железе	3
	Другой локализации	14

## 2.2. Методы исследования

В первой группе пациенток выполнялась маммография и КТ сердца. Исходно пациенткам была выполнена плановая маммография по направлению врачей-гинекологов или маммологов в рамках ежегодной диспансеризации. Затем выполнялось исследование КТ сердца с измерением

кальциевого индекса в коронарных артериях без внутривенного введения контрастного препарата.

Во второй группе пациенткам проводилась маммография и КТ-коронарография. Исходно пациенткам выполнялась КТ-коронарография по направлению кардиологов в рамках обследования по поводу ишемической болезни сердца. Также протокол КТ-коронарографии дополнялся визуализацией брюшной аорты и ее ветвей. Затем была выполнена маммография. Пациенткам за период госпитализации был проведен анализ липидного профиля.

Все пациентки заполняли анкету (Приложение 1) и подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования (Приложение 2).

### **2.2.1. Методика проведения маммографии**

Маммография проводилась на аппарате Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare (Бюк, Франция, 2018).

Маммография для каждой молочной железы выполнялась в двух стандартных проекциях: прямой (кранио-каудальной, СС) и косой (медио-латеральной, MLO). Полученные изображения автоматически передавались на радиологическую информационную станцию с программным обеспечением фирмы GE SenoIris1SP2.1.

Рентгеновский луч проходит сверху вниз через центр молочной железы. При правильной укладке железы в прямой проекции на снимке определяется изображение всей молочной железы с латеральной и медиальной ретромаммарной жировой тканью и тенью большой грудной мышцы по краю маммограммы. В косой латеро-медиальной проекции определялось: вся ткань молочной железы и аксиллярная область, инфрамаммарная складка. Сосок выведен на контур. Основным критерием правильности укладки

является визуализация большой грудной мышцы по боковой стенке снимка от уровня соска.

В таблице 6 указаны технические параметры, применявшиеся при выполнении цифровой маммографии правой и левой молочных желез.

Таблица 6. Параметры получения маммограмм при выполнении цифровой маммографии

Размер поля обзора, мм	240 x 310
Компрессия, дН	3-8
Режим автоматической оптимизации параметров	Standard: 29 кВ, 61 мАс
Лучевая нагрузка, мЗв	0,4-0,8

Осуществлялась оценка качества маммографии согласно следующим критериям [41] (рис. 9, 10):

1. Адекватная визуализация железистой ткани: грудные мышцы визуализируются до задней сосковой линии
  - Угол грудных мышц  $>20$  к вертикальной границе пленки
  - Сосок визуализируется в профиль
  - Видна инфрамаммарная складка
2. Корректная маркировка
  - Дата изображения
  - Данные пациента
  - Маркировка стороны и даты исследования
3. Корректная экспозиция: оптическая плотность 0,4-2,5
4. Достаточная степень компрессии
5. Отсутствие двигательных артефактов.
6. Корректная обработка изображения.
7. Отсутствие артефактов.
8. Отсутствие кожных складок (отсутствие наложений паренхимы).



## 9. Симметричность правой и левой маммограмм.



Рисунок 9. Критерии качества маммограммы в медио-латеральной проекции.

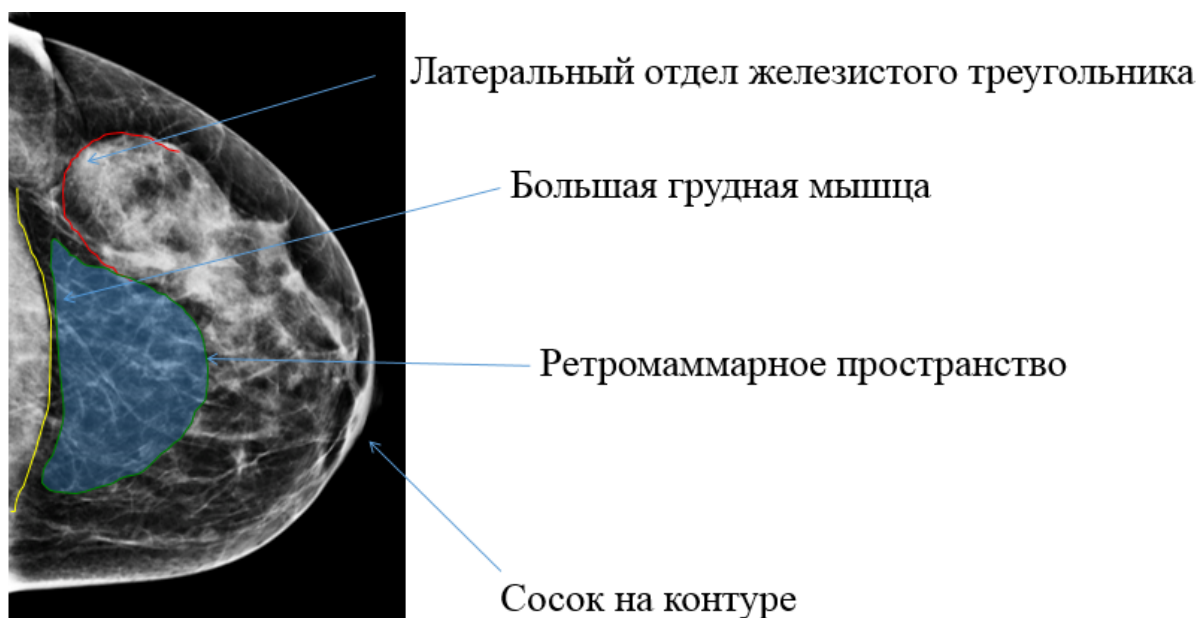


Рисунок 10. Критерии качества маммограммы в кранио-каудальной проекции.

Данные всех исследований архивировались в системе PACS отделения лучевой диагностики.

Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы оценивалось по качественной шкале в баллах. Баллы выставались с учетом протяженности сосудистых кальцинатов и количества вовлеченных артерий в молочной железе (рис. 11-14).

0 – сосудистых кальцинатов нет (рис. 11, А).

1 – малое количество сосудистых кальцинатов: в проекции одного сосуда в одной молочной железе, протяженностью менее 1,0 см (рис. 11, Б).

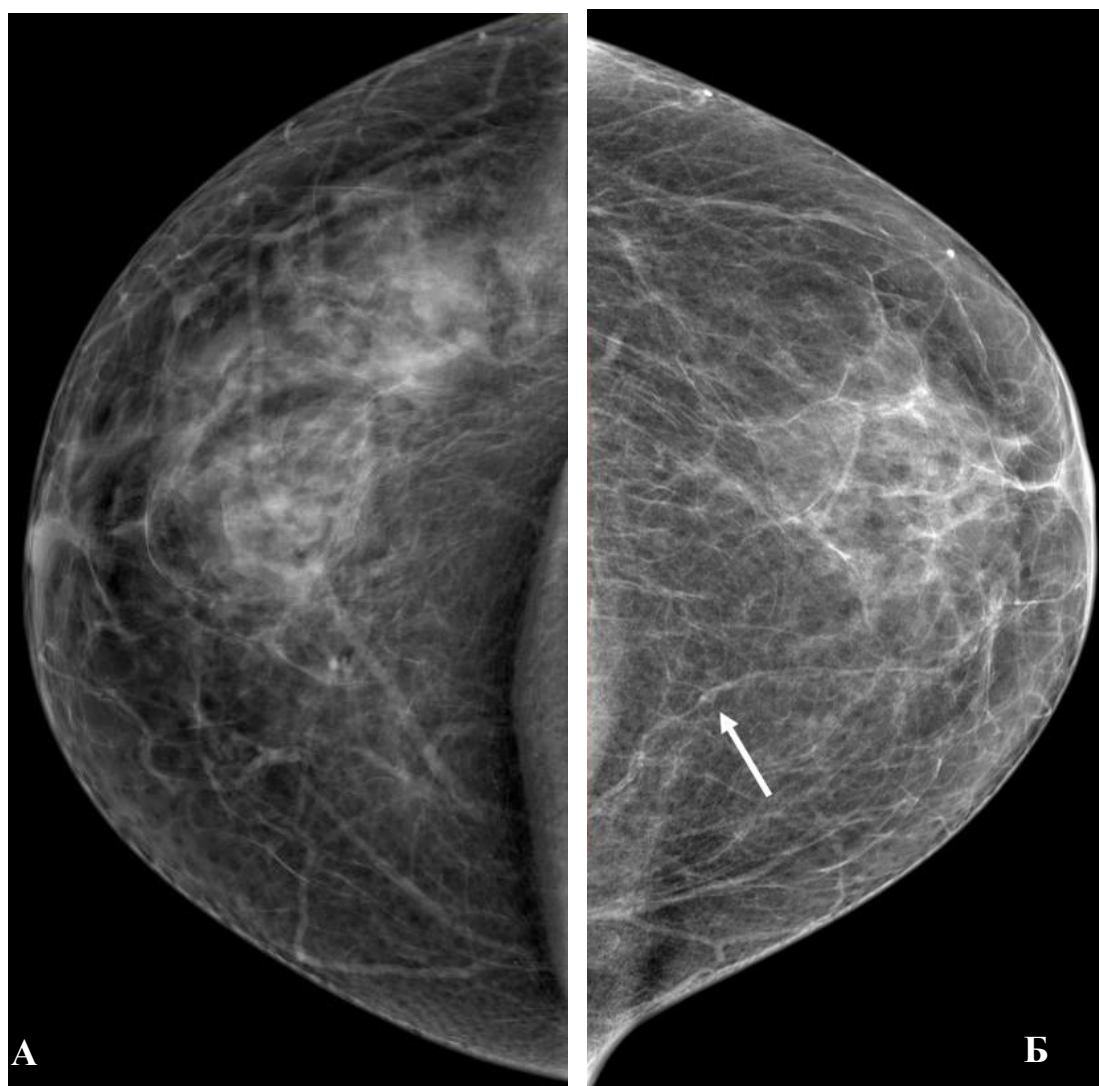


Рисунок 11. А. Пациентка Л., 56 лет, маммограмма правой молочной железы в прямой (СС) проекции, сосудистые кальцинаты не определяются. Б. Пациентка В., 83 года. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Во внутреннем квадранте левой молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции одного сосуда (стрелка), протяженностью около 0,8 см.

2 – среднее количество сосудистых кальцинатов: в проекции одного или нескольких сосудов в одной молочной железе, суммарной протяженностью от 1,0 см до 10,0 см (рис. 12, А).

3 – большое количество сосудистых кальцинатов: в проекции более одного сосуда в одной молочной железе, суммарной протяженностью более 10,0 см (рис. 12, Б).

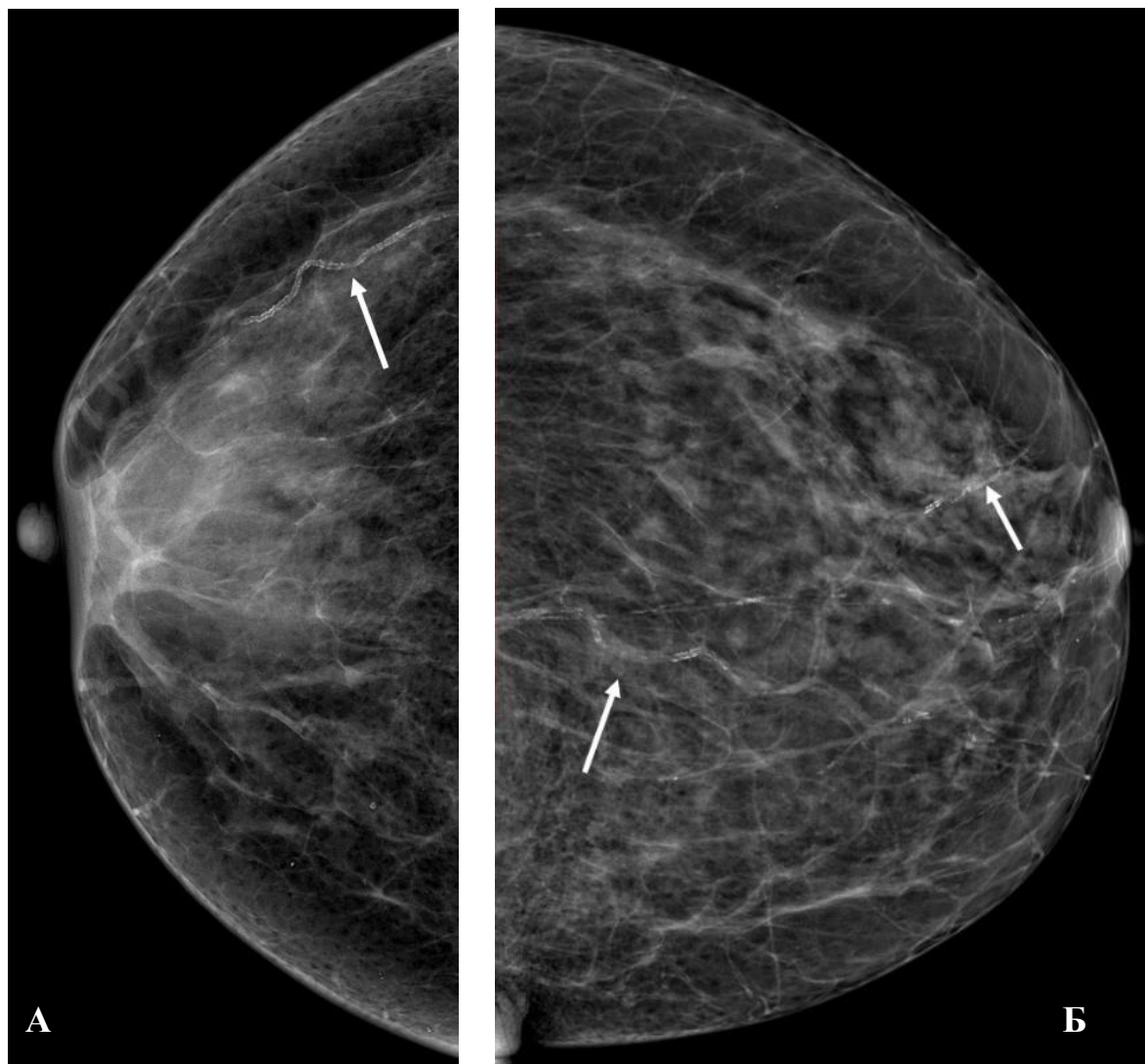


Рисунок 12. А. Пациентка Р., 65 лет, маммограмма правой молочной железы в прямой проекции. В наружном квадранте правой молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции одного сосуда (стрелка), протяженностью около 6 см. Б. Пациентка Ф., 80 лет. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Визуализируются протяженные сосудистые кальцинаты в проекции нескольких сосудов (стрелки).

Однако в виду отсутствия монотонности распределения пациенток и первого и второго этапа исследования мы убрали деление на 1,2,3 группы. Таким образом, кальций в сосудах молочной железы оценивался в бинарной шкале, как «присутствует», или «отсутствует».



Определение кальция в сосудах молочной железы не зависит от рентгенологической плотности молочных желез (рис. 13).

Рисунок 13. Пациентка Г., 67 лет. Маммограмма правой молочной железы в косой (MLO) проекции. Структура молочной железы представлена преимущественно железистой тканью, элементами фиброзной и жировой ткани – плотность по ACR-D. На фоне высокой рентгенологической плотности ткани молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты (стрелка).

### 2.2.2. Методика проведения КТ сердца

КТ сердца проводилась на аппарате «SOMATOM Drive» фирмы Siemens (Эрланген, Германия, 2019). Пациентка находилась в положении лежа на спине с заведенными и скрещенными за головой руками.

КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией выполнялась в проспективном режиме в фазу 75% между зубцами R-R, область сканирования включала расстояние от бифуркации трахеи до верхушки сердца. Дозовая нагрузка определялась по показателям DLP, для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,012 [4]. Параметры получения КТ-изображений и реконструкций отражены в таблице 7.

Всем пациенткам были разъяснены цели и задачи проводимых процедур с оформлением и подписанием согласия на проведение исследований и, при

выполнении КТ-коронарографии – согласия на внутривенное введение контрастного препарата.

На переднюю грудную стенку накладывали электроды для регистрации основных отведений ЭКГ, избегая области сердца для уменьшения артефактов от них. С каждой пациенткой проводилась тренировка дыхания, пациенткам было разъяснено, что перед задержкой дыхания нужно сделать неглубокий вдох, чтобы избежать выраженной экскурсии грудной клетки и уменьшить артефакты на ЭКГ, которые могут возникнуть на глубоком вдохе. Контролировалась ЧСС пациенток в течение задержки дыхания: ЭКГ-сигнал был корректным, ритм регулярным.

При выполнении КТ-коронарографии в периферическую вену устанавливался катетер с диаметром иглы G18 и внутривенно болюсно вводился контрастный препарат в объеме 50-100 мл (объем рассчитывается исходя из (время сканирования + 5 секунд) x скорость введения контрастного вещества) со скоростью 4-5 мл/сек посредством автоматического инжектора Stellant (Medrad). Для контрастного усиления использовался неионный контрастный препарат Омнипак с концентрацией йода 350 мг/мл.

КТ брюшной аорты выполнялось в режиме Flash, время сканирования составляло 1,4-3 секунды, область сканирования включала расстояние от верхушки сердца до бедренных артерий. Дозовая нагрузка определялась по показателям DLP, для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,015 [4].

В таблице 7 указаны технические параметры, применявшиеся при сканировании. КТ-изображения получали в нативную фазу (до введения контрастного вещества (КВ), для определения КИ), в артериальную фазу (на 20-25 секунде от начала введения КВ, при коронарографии). Лучевая нагрузка при КТ сердца без внутривенного введения контрастного препарата

составляла 0,2-1 мЗв. Лучевая нагрузка при КТ-коронарографии составляла 1-2,5 мЗв.

Таблица 7. Параметры получения изображений КТ сердца

Тип сканера «SOMATOM Drive»	Двухтрубочный
ЭКГ-синхронизация	да
Временное разрешение среза	75 мс
Покрытие за оборот	131 мм/об.
Коллимация, мм	128 x 0,6
Настройки трубки	90 кВ, 177 мАс
Толщина среза, мм	3
Расстояние между срезами, мм	3
Поле обзора (FOV), мм	200-220

Кальциевый индекс (КИ) рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) (рис. 14). Оценивались как абсолютные значения, так и процентное распределение показателя кальция, скорректированное по возрасту, полу и расе, которое рассчитывалось при помощи онлайн калькулятора MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Мультиэтническое исследование атеросклероза) Risk Score Calculator на сайте <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx> [109].

При анализе изображений МСКТ-коронарографии наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и вызванных ими стенозов определялось с помощью приложения “Cardiac” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) (рис. 15, 16).

При анализе брюшной аорты и ее ветвей на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) в сосудистом режиме оценивались следующие параметры: наличие/отсутствие атеросклеротических бляшек в брюшной аорте, наличие стенозов в чревном стволе, верхней брыжеечной артерии, правой и левой почечных артериях. Стенозы оценивались по следующей шкале: 0 – нет, 1 – до 50%, 2 – больше 50%, 3 – окклюзия сосуда (рис. 17).



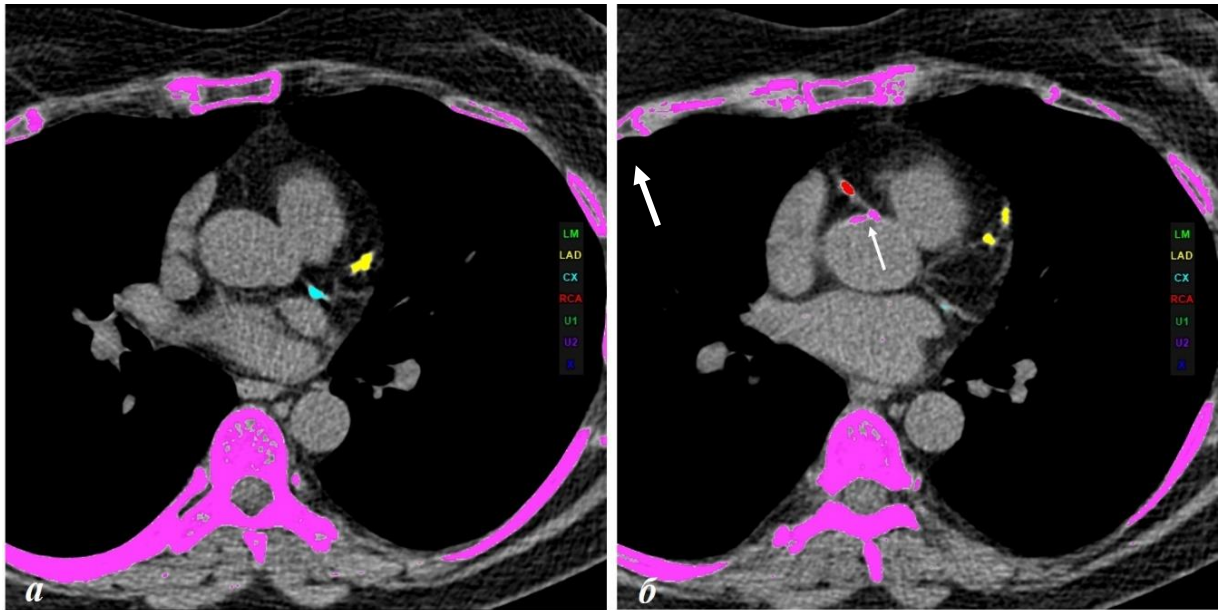


Рисунок 14. Пациентка Ф, 65 лет. МСКТ сердца, определение коронарного индекса с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Кальцинаты в огибающей артерии выделены голубым цветом (а), в передней межжелудочковой артерии – желтым (а, б), в правой коронарной артерии – красным (б). Также визуализируются кальцинаты фиброзного кольца аортального клапана – розовым цветом (стрелка, б).

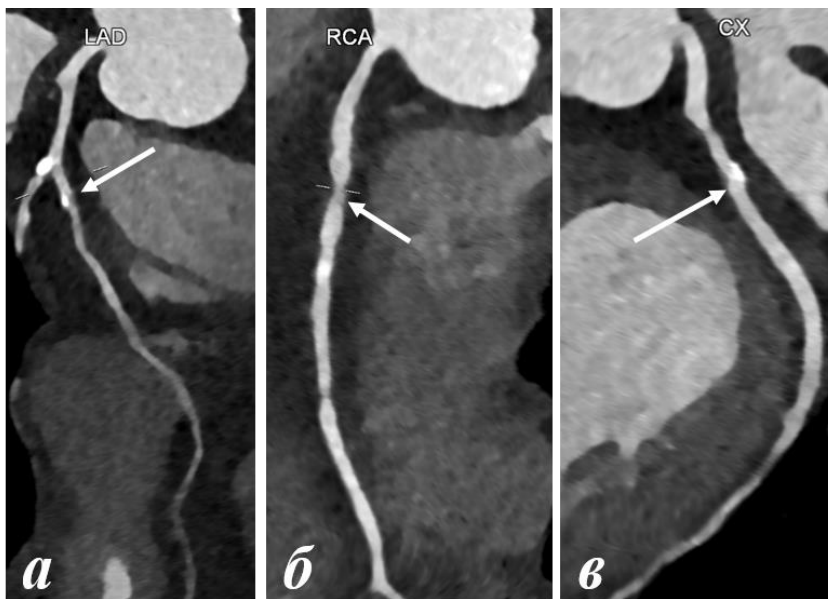


Рисунок 15. Пациентка П, 58 лет. МСКТ-коронарография, реконструкции коронарных артерий: стенозы менее 50% (стрелки) – передней межжелудочковой артерии (а), правой коронарной артерии (б), огибающей артерии (в).

Данные всех исследований архивировались в системе PACS отделения лучевой диагностики.

Стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) оценивались с помощью УЗДГ. Было обнаружено, что 10 пациенток с атеросклерозом БЦА имеют стенозы менее 50%.

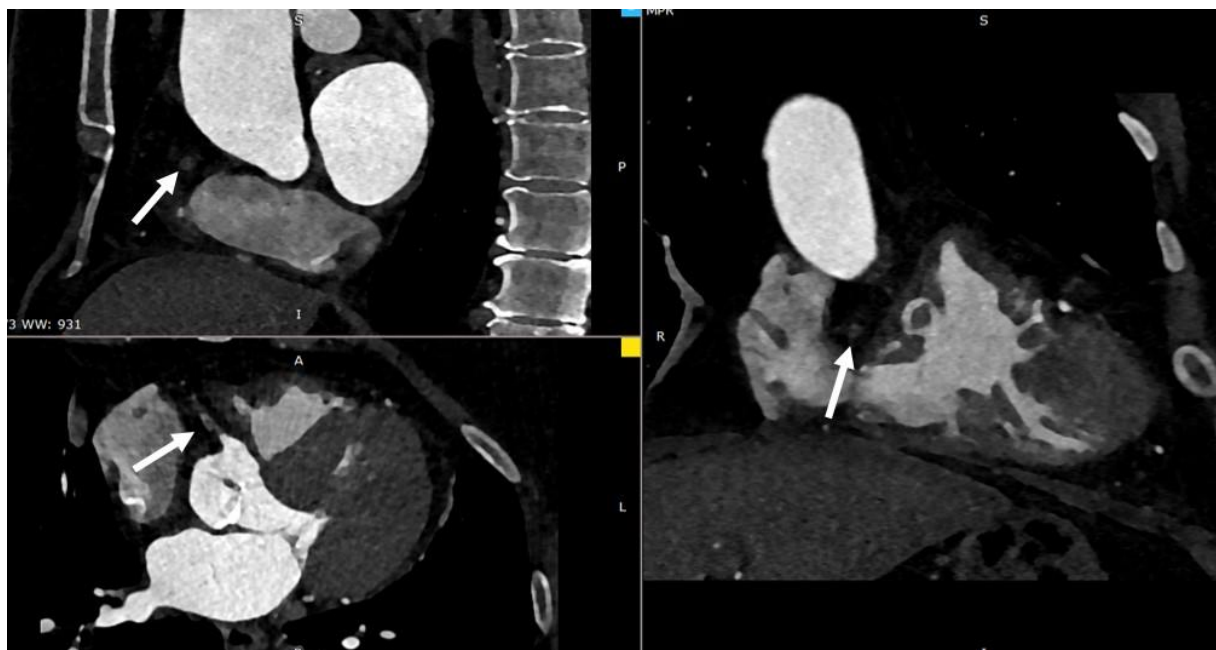


Рисунок 16. Пациентка Б., 74 года. КТ-коронарография, мультипланарная реконструкция, проксимальная окклюзия правой коронарной артерии (стрелки).



Рисунок 17. Пациентка А., 86 лет. Кальцинированная атеросклеротическая бляшка в устье левой почечной артерии, приводящая к стенозу сосуда более 50% (стрелки). Также была выявлена большая опухоль печени (\*), асцит (\*\*).



Для 21 пациентки из второй группы был проанализирован липидный профиль (холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) и показатель глюкозы в крови натощак (табл.8).

Таблица 8. Липидный профиль и показатели глюкозы натощак пациенток второй группы, в скобках указаны референсные значения показателей

№, порядковый номер пациенток	холестерин, ммоль/л (3.63 - 5.20)	лпнп, ммоль/л (2.59 - 6.09)	лпвп, ммоль/л (0.90 - 2.20)	триглицериды, ммоль/л (0.55 - 2.70)	глюкоза, ммоль/л (3.90 - 6.10)
1	6,91	4,93	1,23	1,49	5,59
2	3,80	2,16	1,02	1,23	4,11
3	4,07	2,42	1,03	1,27	8,05
4	5,73	3,80	1,22	1,44	7,08
5	5,74	3,73	1,25	2,04	7,81
6	8,01	5,03	1,12	1,52	5,80
7	5,21	3,04	0,84	2,23	6,04
8	3,04	1,83	0,97	0,79	6,13
9	6,40	4,95	0,86	2,07	5,58
10	8,41	6,28	1,81	1,85	5,42
11	5,58	3,82	1,80	1,09	4,94
12	8,00	5,99	1,96	1,43	5,39
13	3,18	2,09	0,87	1,20	7,69
14	6,97	5,24	1,37	1,12	5,11
15	2,98	2,05	0,82	1,12	4,56
16	5,36	3,61	1,23	2,50	9,37
17	5,94	3,56	1,60	4,03	5,08
18	5,40	3,51	1,33	3,51	14,67
19	2,82	1,71	0,86	1,97	6,34
20	3,76	3,86	1,18	1,48	4,74
21	3,16	2,68	1,60	1,57	4,60

Все пациентки, заполняли анкету (Приложение 1). На основании данных анкеты выделены следующие критерии:

- Возраст
- Индекс массы тела. Рассчитывался по формуле  $I=m/h^2$ , где I – ИМТ, в кг/м<sup>2</sup>, m – масса тела в кг, h – рост в м.

- Менопауза, в годах
- Паритет (число беременностей в анамнезе)
- Курение, в годах
- Принимаемые лекарственные препараты
- Привычные значения артериального давления (табл.9)
- Хронические заболевания, в том числе сахарный диабет, гиперхолестеринемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.
- Онкологические заболевания в анамнезе
- Химиотерапия/лучевая терапия
- Операции в анамнезе
- Регулярные физические упражнения (сколько часов в неделю), активный отдых на природе
- Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 9. Значения привычного систолического и диастолического давления пациенток второй группы

№, порядковый номер пациенток	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
1	130	85
2	130	80
3	120	70
4	140	80
5	150	90
6	120	80
7	140	90
8	140	90
9	120	80
10	110	70
11	120	70
12	100	50
13	100	70
14	150	80
15	140	90
16	140	80
17	140	80
18	120	85
19	140	100
20	130	80
21	130	70

### **2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.**

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и RStudio, Version 1.2.5042 (© 2009-2020 RStudio, Inc.), включая построение корреляций между показателями.

Для оценки нормальности распределений в каждом случае использовался W-тест Шапиро – Уилка.

Для построения диаграмм размахов использовалась функция boxplot, для визуальной оценки разницы между группами с различиями кальциатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий.

Для выявления возможных линейных корреляций для анализируемых переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена. Коэффициент корреляции может принимать значения от минус единицы до единицы, причем при значении коэффициента 1 имеет место строго прямая связь, а при -1 – строго обратная связь. Если коэффициент корреляции отрицательный, то имеет место обратная связь, если положительный, то – прямая связь. Если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует. Чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами.

Для сравнения критериев (кальциноз сосудов молочных желез и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний) попарно, при ненормальном распределении, использовался W-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выявленные результаты считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$  и статистически высокозначимыми при  $p < 0,001$ .

Для оценки эффективности диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

Чувствительность =  $a$  разделенное на  $(a+c)$

Специфичность =  $d$  разделенное на  $(b+d)$

Прогностичность положительного результата =  $a$  разделенное на  $(a+b)$

Прогностичность отрицательного результата =  $d$  разделенное на  $(c+d)$ ,

где

a. Пациентки, имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий (истинно положительные).

b. Пациентки, не имеющие кальциноза коронарных артерий, но имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы (ложно положительные).

c. Пациентки, имеющие кальциноз коронарных артерий, но не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы (ложно отрицательные).

d. Пациентки, не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы и кальциноза в коронарных артериях (истинно отрицательные).

Зависимой переменной во всех случаях являлся качественный критерий наличия сосудистых кальцинатов молочных желез.

I этап исследования: включению подлежали 15 независимых переменных: возраст, индекс массы тела, кальциевый индекс Агатстона, наличие кальция в стенке аорты, паритет (число беременностей в анамнезе), менопауза, курение, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, уровень систолического артериального давления, артериальная гипертензия, активный отдых, выполнение регулярных физических упражнений, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

II этап исследования: включению подлежали 24 независимые переменные: возраст, индекс массы тела, кальциевый индекс Агатстона, наличие кальция в стенке аорты, стенозы коронарных артерий, паритет, менопауза, курение, наличие сахарного диабета, атеросклероз брахиоцефальных артерий по данным УЗДГ, артериальная гипертензия, активный отдых, выполнение регулярных физических упражнений, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, показатели липидного профиля (холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды), уровень глюкозы натощак, наличие атеросклеротических бляшек в стенках брюшной аорты, стенозы висцеральных ветвей брюшной аорты (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, почечные артерии).

# ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАММОГРАФИИ И МСКТ СЕРДЦА

## 3.1. Сравнительный анализ взаимосвязи сосудистого обызвествления в молочной железе и кальция в коронарных артериях

### 3.1.1. Определение кальцинатов в сосудах молочной железы

Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы у всех женщин оценивалось на маммограммах в бинарной шкале, как «присутствуют», или «отсутствуют» (табл. 10).

Таблица 10. Распределение пациенток по наличию сосудистых кальцинатов в молочных железах.

Группы, по наличию кальцинатов в сосудах молочной железы	Количество пациенток
«присутствуют»	46
«отсутствуют»	77

### 3.1.2. Определение кальцинатов в коронарных артериях, стенке аорты, а также прочие факторы риска ССЗ

Кальциевый индекс (КИ) в коронарных артериях у женщин выявлялся с помощью КТ сердца и рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Для статистического анализа использовались как абсолютные значения, так и процентное распределение показателя кальция.

Перцентиль кальция в коронарных артериях рассчитывался при помощи онлайн калькулятора MESA, где учитывается раса, возраст пациенток и количественная оценка кальция в единицах Агатстона.

Кальцинаты в стенке аорты также оценивались в бинарной шкале как «присутствуют», или «отсутствуют» КТ-изображениях (табл. 11).

Таблица 11. Распределение пациенток по наличию кальцинатов в стенке аорты.

Группы, по наличию кальцинатов в стенке аорты	Количество пациенток
«присутствуют»	50
«отсутствуют»	73

Все пациентки, заполняли анкету (Приложение 1), в которой содержались вопросы о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), паритете (числе беременностей в анамнезе), менопаузе (лет), курении (лет), гиперхолестеринемии.

Также в анкете имелись вопросы о наличии заболеваний: сахарного диабета, атеросклерозе брахиоцефальных артерий (БЦА), артериальной гипертензии, семейном анамнезе ССЗ.

Уточнялись вопросы о физической подготовке женщин, форме отдыха.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле  $I=m/h^2$ , где  $I$  – ИМТ, в  $кг/м^2$ ,  $m$  – масса тела в кг,  $h$  – рост в м.

Препараты, указанные пациентками в анкете, относятся к разнообразным фармакологическим группам. Также отсутствуют рентгенологические данные (цифровые маммограммы и архив МСКТ сердца) до начала приема препаратов для сравнения в динамике. Указанные причины затрудняют оценку влияния конкретных препаратов, или групп препаратов на наличие кальцинатов в сосудах молочной железы или коронарных артерий. В виду малого количества случаев следующая информация, полученная из данных анкет, которые заполняли пациентки, была исключена из критериев оценки: инфаркт миокарда в анамнезе, онкологические заболевания, химиотерапия.

### **3.2. Результаты корреляционного анализа наличия кальцинатов в сосудах молочной железы с другими выбранными критериями ССЗ**

В исследование были включены 123 пациентки, в возрасте от 38 лет до 83 года (рис. 18), средний возраст составил 61 год  $\pm$  10,5.

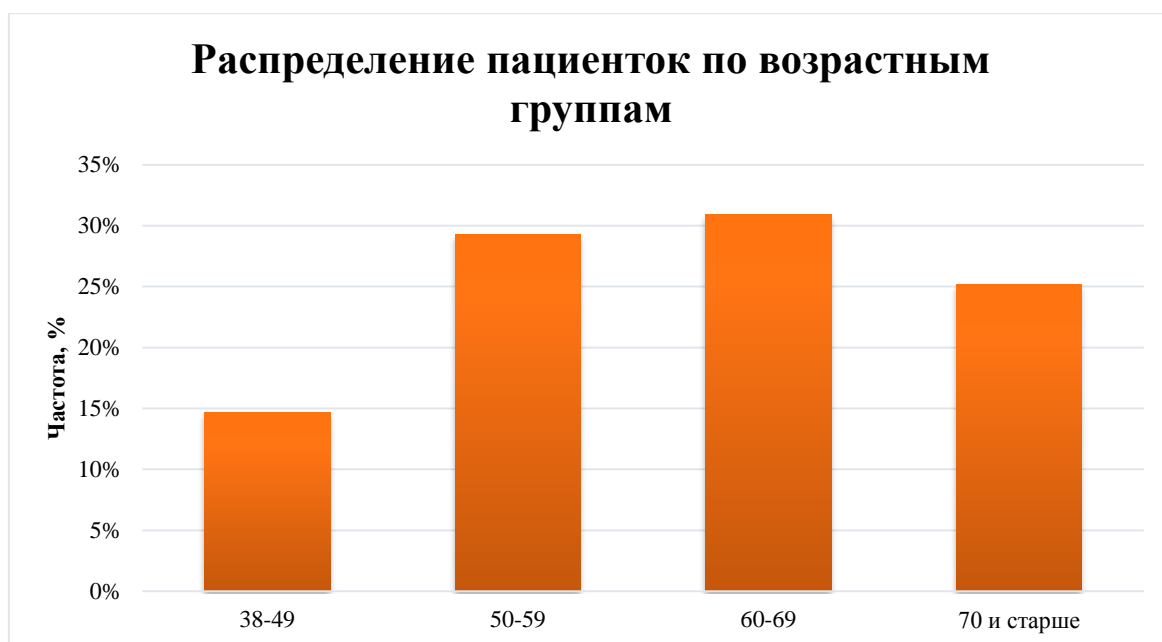


Рисунок 18. Распределение пациенток по возрастным группам

#### Оценка нормальности распределения выборок

Нормальность распределения выборок групп женщин по отдельным признакам определялась с помощью W-теста Шапиро – Уилка (табл. 12).

Таблица 12. Проверка выборок групп женщин по отдельным признакам на нормальность с помощью W-теста Шапиро – Уилка.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	Кальций в сосудах МЖ		КИ	
	W-критерий	p-value	W-критерий	p-value
Кальций в стенке аорты (>0)	0.77905	2.982e-07	0.3516	1.569e-13
Возраст (>50)	0.73236	2.406e-12	0.2582	< 2.2e-16
ИМТ (>24)	0.72284	9.66e-12	0.4631	< 2.2e-16
Курение (>0)	0.61171	2.006e-07	0.46076	4.609e-09
СД (>0)	0.70136	0.0004869	0.66091	0.0001481
Гиперхолестеринемия (>0)	0.69241	5.77e-06	0.35529	1.83e-09
Атеросклероз БЦА (>0)	0.49944	3.481e-06	0.6382	5.838e-05
АГ (>0)	0.74926	3.043e-08	0.33794	3.282e-14
Регулярные физические упражнения (>0)	0.566	1.008e-11	0.29113	4.273e-15
Активный отдых на природе (>0)	0.70561	4.952e-10	0.44691	3.852e-14
Семейный анамнез ССЗ (>0)	0.73613	7.683e-08	0.41631	2.03e-12



Малое значение p-value позволяет отвергнуть гипотезу о нормальности распределения выборок. Таким образом, для дальнейшего анализа полученных данных были использованы непараметрические методы.

### 3.2.1. Взаимосвязь кальциатов в сосудах молочной железы с кальцинозом коронарных артерий и аорты

Пациентки были разделены на группы с различным содержанием кальциатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий (рис. 19).

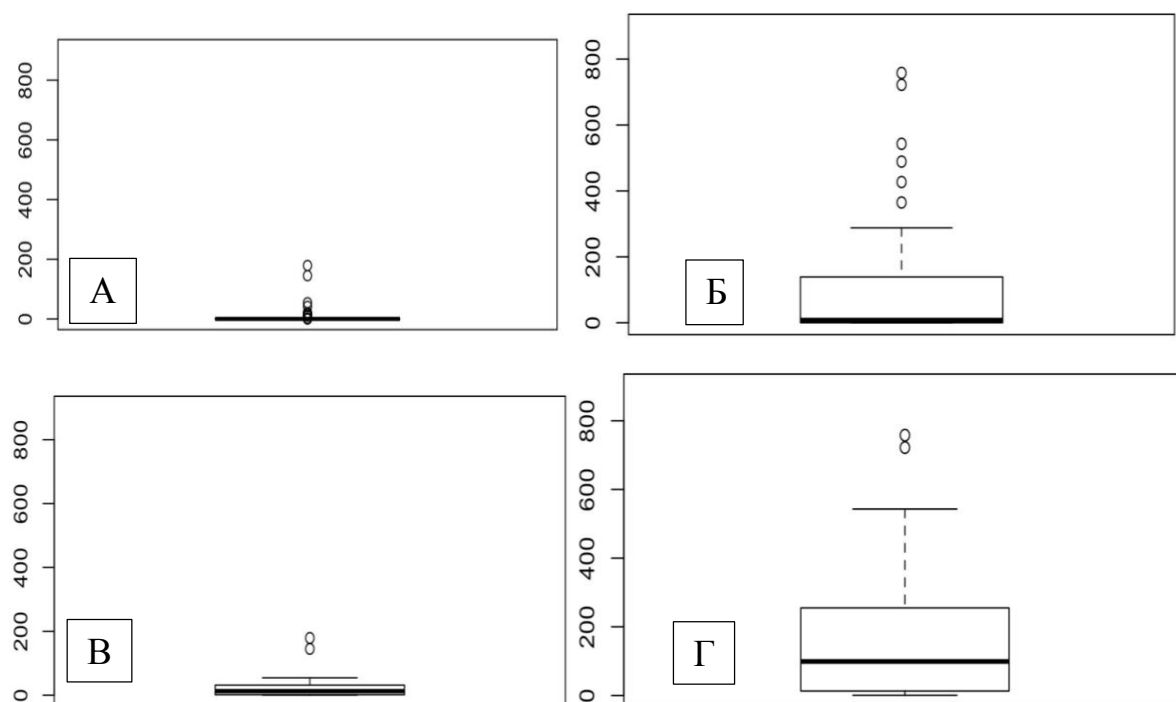


Рисунок 19. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальциатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, значения КИ только не нулевые, медиана КИ – близко к 0. Г – кальций в сосудах молочной железы имеется, значения КИ только не нулевые, медиана КИ составляет 8,25.

Таким образом, выявлена связь между наличием кальция в сосудах молочной железы с более частым выявлением кальция в коронарных артериях и более высоким уровнем кальциевого индекса (КИ).

Для оценки эффективности определения кальция в сосудах молочной железы при выполнении маммографии как предиктора наличия кальциноза

коронарных артерий (табл. 13) вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

Таблица 13. Распределение пациенток с различным количеством кальция в сосудах молочной железы и коронарных артериях.

Группы*	Кальций в сосудах молочной железы	Кальций в коронарных артериях	Количество
a.	+	+	28
b.	+	-	18
c.	-	+	16
d.	-	-	61

\*Группы: a. Пациентки, имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий («истинно положительные»)

b. Пациентки, не имеющие кальциноза коронарных артерий, но имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы («ложно положительные»)

c. Пациентки, имеющие кальциноз коронарных артерий, но не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы («ложно отрицательные»)

d. Пациентки, не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы и кальциноза коронарных артерий («истинно отрицательные»)

Как следует из таблицы чувствительность и специфичность метода маммографии в оценки вероятности наличия кальциноза коронарных артерий составляет:

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) = 28/(28+16)=63,6\%$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) = 61/(18+61)=77,2\%$$

$$\text{Прогностичность положительного результата} = a / (a+b) = 28/(28+18)=60,87\%$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата} = d / (c+d) = 61/(16+61)=79,22\%$$

Анализ маммограмм на наличие сосудистых кальцинатов потенциально возможно использовать в качестве предиктора наличия кальциноза коронарных артерий.

Вероятность выявления кальцинатов в коронарных артериях, при условии, что в молочной железе сосудистые кальцинаты не выявлены:  $16 / (16 + 61) = 0.2078$ .

Вероятность выявления кальцинатов в коронарных артериях, при условии, что сосудистые кальцинаты в молочной железе определяются:  $28 / (28 + 18) = 0.6087$ . Таким образом, выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе повышает выявление кальцинатов в коронарных артериях в 2,93 раза ( $0.6087 / 0.2078$ ).

Для выявления возможных корреляций для анализируемых переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена (рис. 20).

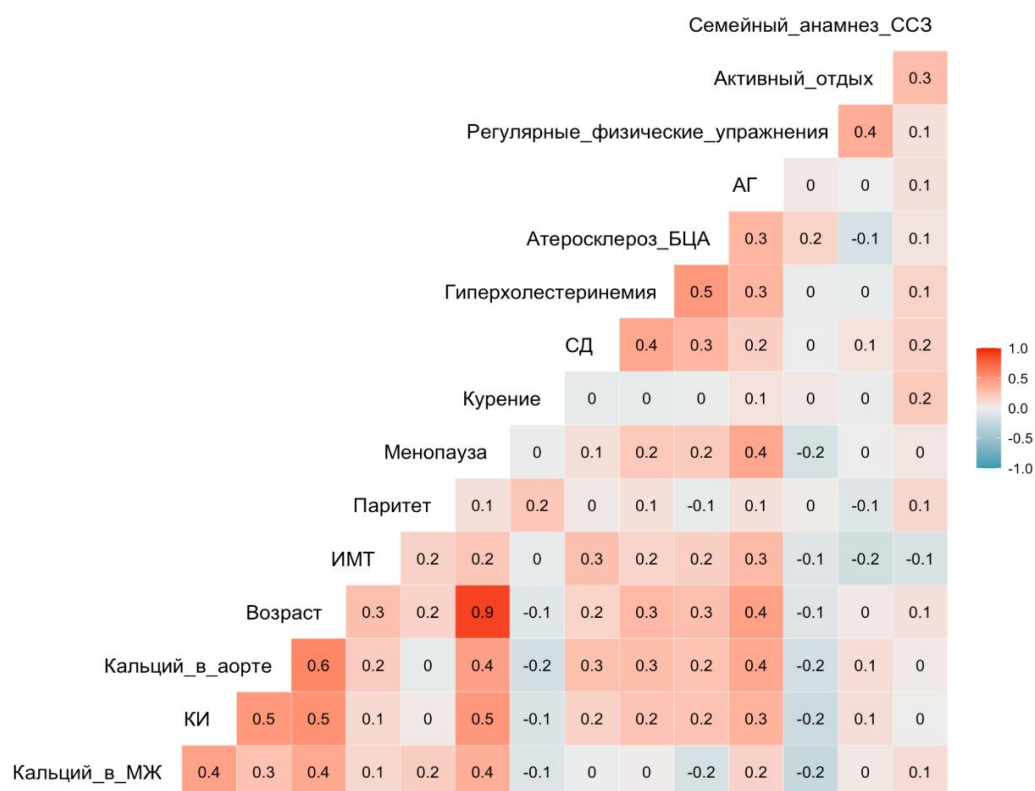


Рисунок 20. Ранговая корреляция Спирмена для изучаемых критериев.

Из рангового корреляционного анализа Спирмена прослеживается наличие положительной корреляционной связи между кальцинозом в сосудах молочной железы и 1) КИ (0,433), 2) возрастом (0,397), 3) менопаузой (0,369), а также отрицательная корреляционная связь между наличием кальция в сосудах молочной железы и зарядкой (-0,245). Коэффициент

корреляции может принимать значения от минус единицы до единицы, причем при коэффициенте равному 1 имеет место строго прямая связь, а при -1 – строго обратная связь. Если коэффициент корреляции отрицательный, то имеет место обратная связь, если положительный, то – прямая связь. Если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует. Чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами.

### 3.2.2. Связь кальцинатов в сосудах молочной железы с другими факторами риска ССЗ

Применение W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни для сравнения критериев попарно (табл. 14), при ненормальном распределении показало взаимосвязь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и КИ ( $W = 965$ ,  $p = 9.1 \times 10^{-7}$ ), что находит подтверждение в различных литературных источниках [29; 55; 142; 146].

Таблица 14. Определение связи кальцинатов в сосудах молочной железы с факторами риска ССЗ попарно с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	Кальций в сосудах МЖ	
	W-критерий	p-value
КИ	965	9.067e-07**
Кальцинаты в стенке аорты	1353.5	0.004792*
Возраст (>50)	695	0.00333*
ИМТ (>24)	1246	0.1133
Паритет (>2)	1245.5	0.1075
Менопауза (>10)	1264.5	0.000344**
Курение (>0)	1483	0.2847
СД (>0)	634	0.8568
Гиперхолестеринемия (>0)	1205.5	0.8895
Атеросклероз БЦА (>0)	994.5	0.09812
АГ	1574	0.08726
Регулярные физические упражнения	2339.5	0.006898*
Активный отдых на природе	1817.5	0.6802
Семейный анамнез ССЗ	1592	0.2414

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$

Также как видно из таблицы статистически значимая связь определялась между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и кальцинозом в стенке аорты ( $W = 965, p = 0.005$ ).

Сосудистая кальцификация может происходить в двух различных анатомических участках стенки сосуда, таких как интима и медиа. Кальцификация интимы тесно связана с атеросклерозом коронарных сосудов. Данный процесс включает механизмы воспаления, отложение липидов и приводит к сужению просвета средних и крупных артерий. Кальцификация медиа возникает при отсутствии воспаления и приводит к сужению артерий малого калибра [78; 127; 168]. Считается, что сосудистые кальцинаты в молочной железе представляют собой кальциноз медиа и патологически отличаются от кальцификаций атеросклеротического типа. В то время как кальциноз коронарных артерий указывает на подверженность факторам риска, которые являются ключевыми для формирования коронарного атеросклероза [15] (например, холестерин липопротеинов низкой плотности), сосудистые кальцинаты в молочной железе могут быть лучшим предиктором риска ССЗ, связанных с ригидностью стенок артерий [63]. В свою очередь ригидность стенок коронарных артерий может привести к смертности от ССЗ не только вследствие коронарного атеросклероза, но также посредством других механизмов, таких как сердечная недостаточность или инсульт.

Несмотря на то, что в работе Schnatz с соавт. было показано, что продолжительность менопаузы не связана с наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе [142], как видно из таблицы, вероятность выявления сосудистых кальцинатов в молочной железе увеличивается у пациенток старше 50 лет ( $W = 695, p = 0.003$ ), и соответственно, коррелирует с продолжительностью менопаузы ( $W = 1264.5, p = 0.0003$ ), что находит подтверждение в различных исследованиях [63; 162; 178].

Была отмечена статистически значимая связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и регулярными физическими упражнениями ( $W = 2339.5$ ,  $p = 0.007$ ); с активным отдыхом наличие кальциноза артерий молочной железы не связано ( $W = 1817.5$ ,  $p = 0.680$ ).

Не подтвердилась связь сосудистых кальцинатов в молочной железе с паритетом (количество родоразрешений после 20 недель в анамнезе) ( $W = 1245.5$ ,  $p = 0.108$ ). В некоторых работах [126; 141; 175] отмечается, что паритет и грудное вскармливание являются отдельными факторами риска, влияющими на развитие кальциноза артерий молочной железы. Предполагалось, что как беременность, так и грудное вскармливание приводят к преходящей гиперкальциемии для удовлетворения потребностей роста плода и выработки грудного молока [126]. Отсутствие связи между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и паритетом может объясняться малым числом женщин с большим количеством родоразрешений в анамнезе (более 3).

В нашем исследовании не выявлена связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и ИМТ ( $W = 1246$ ,  $p = 0.113$ ), СД ( $W = 634$ ,  $p = 0.857$ ), АГ ( $W = 1574$ ,  $p = 0.087$ ).

Однако, по данным различных исследований сосудистые кальцинаты в молочной железе коррелировали с АГ, продолжительностью СД [142]. Предполагается, что гипергликемия может вызывать кальциноз медики стенки артерии за счет увеличения выработки остеогенных белков, таких как матричный белок Gla, остеокальцин и остеопротегерин [42; 63]. В работе Yildiz с соавт. показано, что сосудистые кальцинаты в молочной железе коррелируют с метаболическим синдромом независимо от возраста, курения и продолжительности менопаузы [178]. В исследовании Cetin с соавт. выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе при маммографии было связано с повышенным риском СД и АГ, более выражено в группе

женщин, старше 59 лет [28], что может объясняться потенциальной связью между кальцинозом артерий и продолжительностью заболеваний.

Взаимосвязи между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и такими факторами как гиперхолестеринемия ( $W = 1205.5$ ,  $p = 0.89$ ), атеросклероз БЦА ( $W = 994.5$ ,  $p = 0.098$ ) и семейный анамнез ССЗ ( $W = 1592$ ,  $p = 0.241$ ) выявлено не было, что согласуются с различными исследованиями [29; 142; 178]. В работе Sedighi с соавт. [145] показано, что наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе связано с атеросклерозом сонных артерий. Данный результат может объясняться преимущественным поражением меди и в артериях молочной железы и в сонных артериях. В данной работе отсутствие взаимосвязи между наличием сосудистых обызвествлений в молочной железе и гиперхолестеринемией, атеросклерозом БЦА объясняется тем, что пациентки указывали в анкете прием статинов, следовательно, значения выбранных показателей были близки к референсным.

В отличие от результатов нескольких опубликованных исследований [61; 71], в нашей работе не выявлена связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и курением ( $W = 1483$ ,  $p = 0.285$ ). Данное различие можно объяснить небольшим количеством случаев.

### **3.3. Связь кальциевого индекса коронарных артерий с другими факторами риска ССЗ**

С помощью  $W$ -критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (табл. 15) выявлена статистически значимая связь между кальцинозом стенки аорты и КИ ( $W = 929.5$ ,  $p = 7.65 \times 10^{-8}$ ). Данные результаты подтверждаются различными исследованиями, в том числе работой Cho с соавт. [30], которая показывает, что кальциноз стенки аорты является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, исключая ИБС, в то время как кальциноз коронарных артерий главным образом является предиктором обструктивной

ИБС. Патология кальциноза аорты отличается от патологии кальциноза коронарных артерий. Кальциноз аорты определяется как в интимае, так и в медио стенке артерии, в отличие от кальциноза коронарных артерий, который происходит в атеросклеротической бляшке, расположенной в интимае [125]. Следовательно, кальциноз аорты отражает не только наличие атеросклероза, и отличается от кальциноза коронарных артерий, который связан с атеросклеротическими бляшками в стенках сосуда [30]. Однако эти процессы остаются звеньями одной цепи, имеют общие механизмы патогенеза и являются проявлениями мультисистемного поражения сосудистой стенки.

Таблица 15. Определение связи КИ с другими факторами риска ССЗ попарно с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	КИ	
	W-критерий	p-value
Кальцинаты в стенке грудной аорты	929.5	7.65e-08**
Возраст (>50)	402	0.008802*
ИМТ (>24)	1128.5	0.01778*
Паритет (>2)	1484	0.7469
Менопауза	932.5	2.708e-08**
Курение	1543.5	0.134
СД	444	0.07625
Гиперхолестеринемия	856	0.006907*
Атеросклероз БЦА	516	0.008148*
АГ	1229	0.0001661**
Регулярные физические упражнения	2295	0.01444*
Активный отдых на природе	1710.5	0.296
Семейный анамнез ССЗ	1771.5	0.9323

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$

Отмечено, что КИ статистически значимо возрастает с возрастом, так для женщин старше 50 лет W-критерий составил 402,  $p = 0.009$ . Аналогично, отмечается статистически значимая связь между КИ и менопаузой ( $W = 932.5$ ,  $p = 2.708 \times 10^{-8}$ ). Данный результат согласуется с рекомендациями



российского и международных сообществ кардиологов, в которых возраст относится к значимым факторам риска ССЗ [2; 44].

Если говорить о взаимосвязи ИМТ и КИ, то для женщин с ИМТ > 24 кальциноз коронарных артерий значимо увеличивается ( $W = 1128.5$ ,  $p = 0.018$ ). КИ значительно увеличивается с возрастом и индексом массы тела (ИМТ). Среди компонентов метаболического синдрома абдоминальное ожирение и повышенный уровень глюкозы в крови натощак коррелировали с КИ [85]. Метаболический синдром представляет собой комплексное состояние, включающее абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, АГ и дислипидемию [48; 79]. Также была выявлена значимая связь между КИ и гиперхолестеринемией ( $W = 856$ ,  $p = 0.007$ ) и наличием артериальной гипертензии ( $W = 1229$ ,  $p = 0.0002$ ). Артериальная гипертензия относится к доказанным и хорошо изученным факторам риска ССЗ [2; 45]. Для пациентов с АГ характерно повышение степени и тяжести атеросклероза коронарных артерий, и, как правило, выше вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [110].

При анализе такого заболевания как атеросклероз брахиоцефальных артерий, была отмечена статистически значимая связь с КИ ( $W = 516$ ,  $p = 0.008$ ). Следует отметить, что многоцентровое мультиэтническое исследование [96] показало связь кальциноза коронарных артерий и атеросклероза сонных артерий во всех этнических группах. Однако, данная связь менее выражена в группе женщин негроидной расы. Данные различия следует учитывать применительно определению риска ССЗ. В нашем исследовании все пациентки относились к одной расе (европеоидной).

При анализе физической активности отмечается взаимосвязь между КИ и регулярными физическими упражнениями (зарядка):  $W = 2295$ ,  $p = 0.014$ , однако отсутствует связь с активным отдыхом ( $W = 1710.5$ ,  $p = 0.296$ ). Хорошо изучено, что физическая активность значительно снижает риск

сердечно-сосудистых событий [152]. Однако речь идет об умеренной физической нагрузке, так как опубликованы работы, показывающие, что высокоинтенсивные физические упражнения могут повысить распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза. Следует отметить, что анализ морфологии бляшек показал меньшее количество смешанных и большее количество только кальцинированных бляшек у спортсменов, что свидетельствует о более стабильном течении атеросклероза. Механизмы, приводящие к усилению атеросклероза коронарных артерий у спортсменов, в основном неизвестны [9; 105].

Статистически значимой связи между КИ и паритетом не выявлено ( $W = 1484$ ,  $p = 0.747$ ). Однако, согласно данным литературы во многих [83; 119; 140], но не во всех исследованиях [31] более высокий паритет связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Работа Schwarz с соавт. показывает, что отказ от грудного вскармливания, по-видимому, повышает риск ССЗ [144]. В последнее время ряд исследований продемонстрировали длительные эффекты лактации, включая снижение риска метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [130; 143; 166]. Однако механизмы, с помощью которых лактация может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, остаются неясными.

Статистически значимой связи между КИ и курением выявлено не было ( $W = 1543.5$ ,  $p = 0.134$ ). Однако, всего 13% обследованных женщин положительно ответили на вопрос о курении в анкете, и отсутствие связи может быть обусловлено небольшой выборкой. Так, согласно данным литературы, курение связано с более высоким уровнем маркеров воспаления и КИ, как критериями субклинического атеросклероза коронарных артерий [77; 103]. Воспаление и субклинический атеросклероз коронарных артерий относят к ключевым факторам патофизиологии ССЗ. В свою очередь, была описана связь курения с такими показателями воспаления, как повышенный уровень фибриногена [36], С-реактивного белка [69; 89]. Важно отметить, что

не доказано корреляция курения и ССЗ в группах, различных по расе или полу, таким образом, влияние курения на ССЗ не зависит от пола и этнической принадлежности [60; 103].

Малым количеством пациенток можно объяснить и отсутствие связи между КИ и сахарным диабетом ( $W = 444$ ,  $p = 0.076$ ). Сахарный диабет усугубляет механизмы, лежащие в основе атеросклероза и сердечной недостаточности через различные клеточные и молекулярные патофизиологические факторы [169].

Не было выявлено статистически значимой связи между КИ и семейным анамнезом ССЗ ( $W = 1771.5$ ,  $p = 0.932$ ). Полученные результаты противоречат многонациональным популяционным исследованиям, демонстрирующим связь семейного анамнеза ССЗ с ускоренным развитием и прогрессированием субклинических форм ССЗ, независимо от других факторов риска [117; 153]. Данное различие можно объяснить участием только женщин, одной расой испытуемых (европеоидная) а также тем, что в нашем исследовании не проводилось отдельного выделения группы выявления ССЗ у родственников первой линии именно в раннем возрасте (до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин).

## **ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУППЫ ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАММОГРАФИИ И КТ- КОРОНАРОГРАФИИ, КТ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ЕЕ ВЕТВЕЙ**

### **4.1.1. Определение кальцинатов в сосудах молочной железы с помощью маммографии**

Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы на маммограммах оценивалось в бинарной шкале, как «присутствуют», или «отсутствуют»: у шестнадцати пациенток сосудистые обызвествления «присутствовали», у пяти – «отсутствовали».

### **4.1.2. Определение кальцинатов и стенозов в коронарных артериях, стенке аорты, висцеральных ветвях брюшной аорты с помощью КТ**

Кальциевый индекс (КИ) в коронарных артериях определялся на КТ-изображениях и рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Для статистического анализа использовались как абсолютные значения, так и процентное распределение показателя кальция. Перцентиль кальция в коронарных артериях рассчитывался при помощи онлайн калькулятора MESA.

Всем пациенткам второй группы была выполнена КТ-коронарография с внутривенным введением контрастного препарата. Всем пациенткам внутривенно болюсно вводился Омнипак 350, в объеме 45-60 мл. Использовался периферический венозный катетер 18G. Скорость введения контрастного препарата составляла 5 мл/с. Стенозы в коронарных артериях оценивались согласно шкале, в баллах: 0 – нет, 1 – до 50%, 2 – больше 50%, 3 – окклюзия по крайней мере в одном сосуде. У пяти пациенток стенозы в коронарных артериях не определялись. Стенозы до 50% визуализировались у тринадцати пациенток, более 50% – у двух. У одной пациентки была отмечена окклюзия коронарной артерии.

Кальцинированные бляшки в стенках грудной и брюшной аорты также оценивались в бинарной шкале, в баллах как «присутствуют», или «отсутствуют» на КТ-изображениях: у восемнадцати пациенток атеросклеротические кальцинированные бляшки «присутствовали», у трех – «отсутствовали».

Стенозы висцеральных ветвей брюшной аорты (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, правая почечная артерия, левая почечная артерия) оценивались в отдельных сосудах: 0 – нет, 1 – до 50%, 2 – больше 50%, 3 – окклюзия (табл. 16).

Таблица 16. Распределение пациенток по выраженности стенозов в отдельных сосудах брюшной аорты.

Стенозы	Чревный ствол	Верхняя брыжеечная артерия	Правая почечная артерия	Левая почечная артерия
0 – нет	19	15	14	12
1 – до 50%	2	6	7	7
2 > 50%	0	0	0	2
3 – окклюзия	0	0	0	0

Однако в виду отсутствия монотонности убрали разделение на 1,2,3 подгруппы из-за малого количества пациенток. Таким образом, был введен обобщенный параметр оценки стенозов: 0 – нет, 1 – в одном сосуде, 2> поражение более 1 сосуда. У восьми пациенток не было стенозов ни в одном из висцеральных сосудов брюшной аорты. Стеноз в одной висцеральной артерии был выявлен у семи пациенток, и поражение более 1 сосуда отмечалось у шести пациенток.

Стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) оценивались с помощью УЗДГ. Было обнаружено, что только у десяти пациенток был выявлен атеросклероз БЦА; все стенозы были менее 50%.

#### **4.1.3. Критерии оценки возможности кальцинирования стенок сосудов, полученные по данным биохимического анализа крови, а также прочие факторы риска ССЗ**

Для 21 пациентки был проанализирован липидный профиль (холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды) и показатель глюкозы в крови натощак.

Все пациентки заполняли анкету (Приложение 1). В анкете содержались вопросы о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), паритете (числе беременностей в анамнезе), менопаузе (лет), курении (лет). Также задавались вопросы о наличии заболеваний: сахарного диабета, гиперхолестеринемии, атеросклерозе брахиоцефальных артерий (БЦА), артериальной гипертензии, семейном анамнезе ССЗ. Уточнялись вопросы о привычках: регулярные физические упражнения, активный отдых на природе.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле  $I=m/h^2$ , где  $I$  – ИМТ, в  $кг/м^2$ ,  $m$  – масса тела в кг,  $h$  – рост в м.

Аналогично первому этапу исследования, препараты, указанные пациентками в анкете, относятся к разнообразным фармакологическим группам, также отсутствуют рентгенологические данные до начала приема препаратов для сравнения в динамике; что затрудняет оценку влияния конкретных препаратов на наличие кальциатов в сосудах молочной железы или коронарных артерий.

Следующая информация, полученная из данных анкет, была исключена из критериев оценки ввиду малого количества случаев: курение, инфаркт миокарда в анамнезе, уровень систолического артериального давления, онкологические заболевания, операции, химиотерапия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий оценивался только по данным УЗДГ.

#### 4.2. Результаты корреляционного анализа наличия кальцинатов в сосудах молочной железы и факторами риска ССЗ

В исследование была включена 21 женщина, в возрасте от 44 лет до 89 лет (рис. 21), средний возраст составил 70 лет  $\pm$  10,2. В данной группе пациентки наблюдались в отделении кардиологии с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. На втором этапе исследования пациенткам выполнялась цифровая маммография, КТ-коронарография с внутривенным введением контрастного препарата, дополнявшаяся исследованием брюшного отдела аорты, а также биохимический анализ липидного профиля.

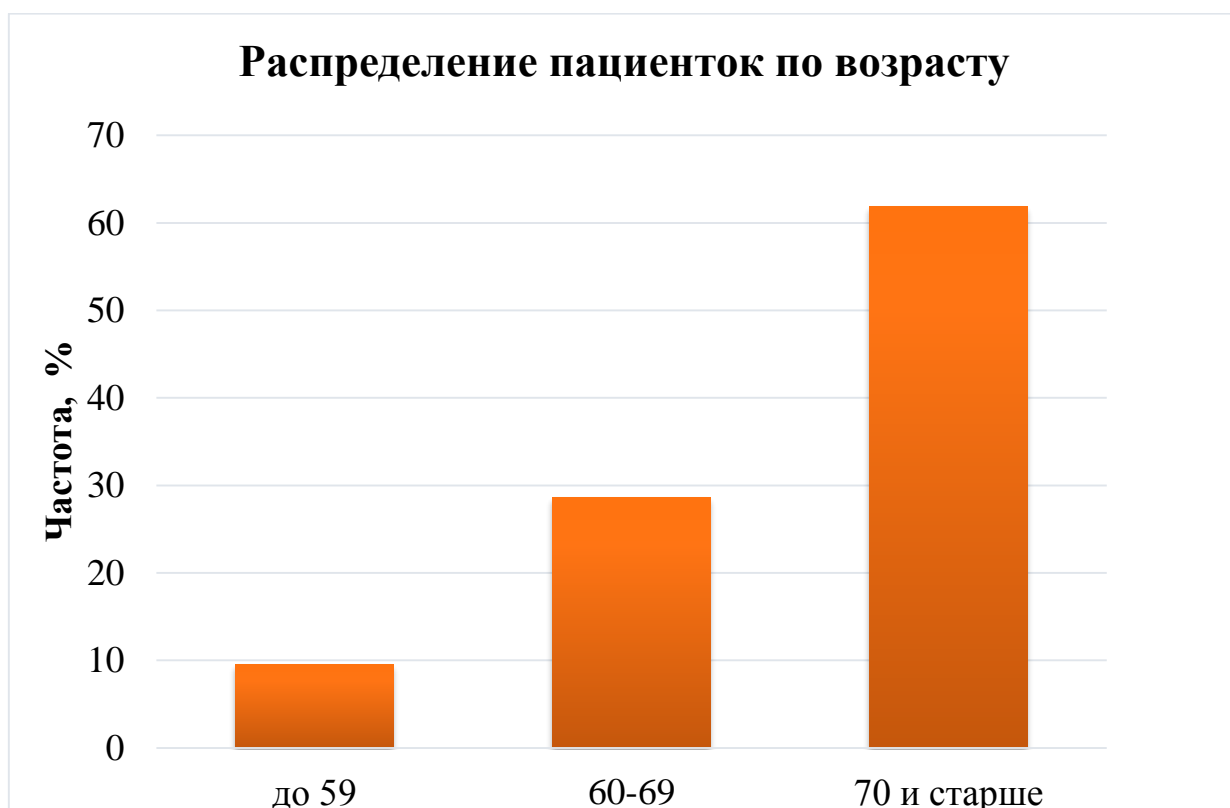


Рисунок 21. Распределение пациенток второго этапа исследований по возрастным группам.

Так как выборки не соответствуют нормальному распределению (рассчитанному с помощью W-теста Шапиро–Уилка), для анализа полученных данных использовались непараметрические методы.

#### 4.2.1. Взаимосвязь кальциатов в сосудах молочной железы с атеросклерозом коронарных артерий, аорты и ее ветвей

Пациентки были разделены на группы с различным содержанием кальциатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий (рис. 22).

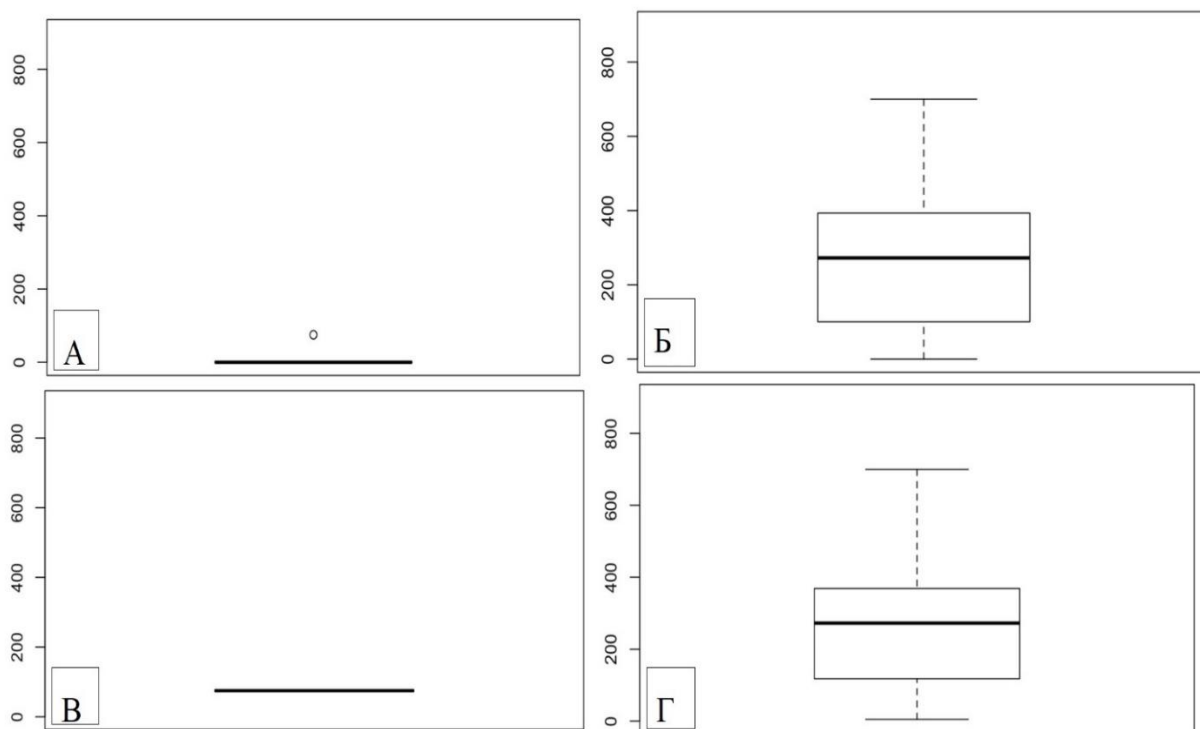


Рисунок 22. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальциатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, значения КИ только не нулевые, медиана КИ – 75. Г – кальций в сосудах молочной железы имеется, значения КИ только не нулевые, медиана КИ составляет 272,5.

Таким образом, в группе сравнения подтверждается гипотеза, что наличие кальция в сосудах молочной железы связано с более частым выявлением кальция в коронарных артериях и более высоким уровнем КИ.

Для оценки эффективности определения кальция в сосудах молочной железы при выполнении маммографии как предиктора наличия кальциноза коронарных артерий вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.



a. У пятнадцати пациенток имелись кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий («истинно положительные»)

b. У одной пациентки не определялся кальциноз коронарных артерий, но имелись кальцинаты в сосудах молочной железы («ложно положительные»)

c. У одной пациентки имелся кальциноз коронарных артерий, но не выявлялись кальцинаты в сосудах молочной железы («ложно отрицательные»)

d. У четырех пациенток не выявлялись кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий («истинно отрицательные»)

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) = 15/(15+1)=93,75\%$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) = 4/(1+4)=80\%$$

$$\text{Прогностичность положительного результата} = a / (a+b) = 15/(15+1)=93,75\%$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата} = d / (c+d) = 4/(1+4)=80\%$$

Следовательно, на данных, полученных для группы сравнения, подтверждаем, что выявление сосудистых кальцинатов на маммограммах можно использовать в качестве предиктора наличия кальциноза коронарных артерий.

Для выявления возможных корреляций для анализируемых переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена (рис. 23), из которого видно наличие положительной корреляционной связи между кальцинозом в сосудах молочной железы и 1) КИ (0,8), 2) кальцинированными бляшками в стенке грудной аорты (0,6), 3) стенозом коронарных артерий (0,5), 4) атеросклерозом брахиоцефальных артерий (0,5), 5) стенозами в ветвях брюшной аорты (0,6). Полученные данные могут свидетельствовать об общих патофизиологических процессах при развитии

артериосклероза в сосудах молочной железы и атеросклероза в коронарных, брахиоцефальных, почечных, брыжеечных артериях, чревном стволе и аорте.

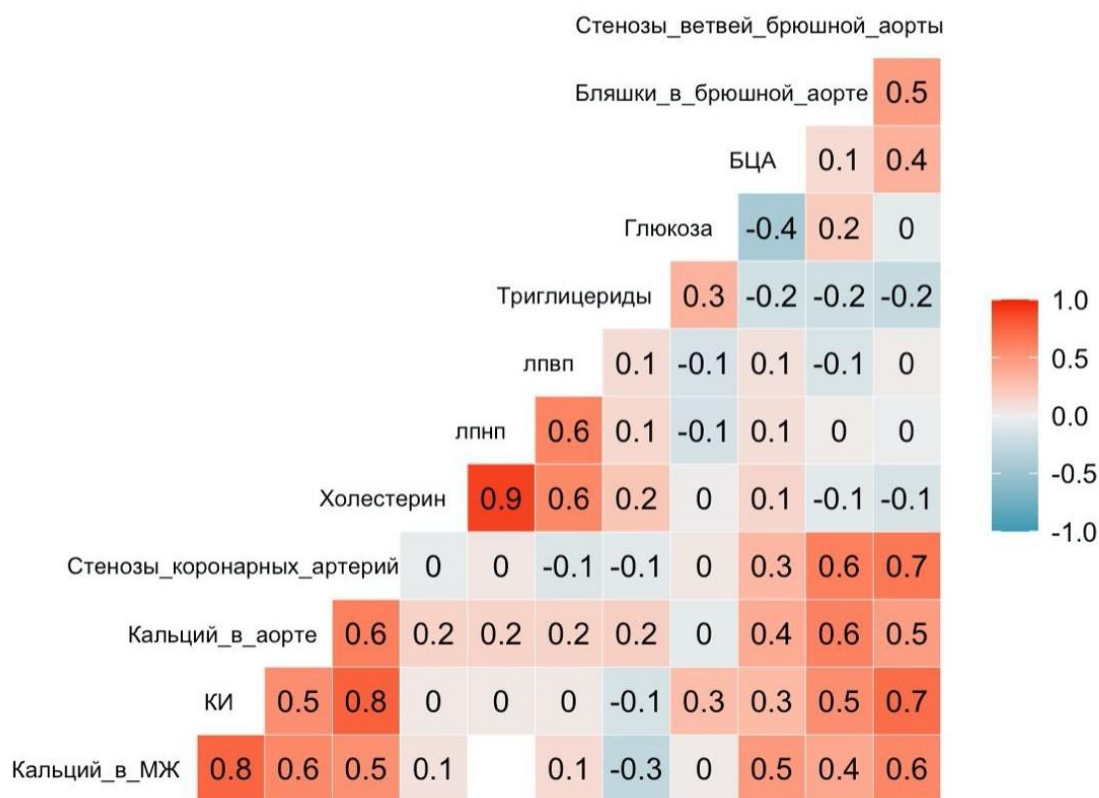


Рисунок 23. Ранговая корреляция Спирмена для изучаемых критериев в группе сравнения на втором этапе исследования.

С помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни для сравнения критериев попарно (табл. 17), при ненормальном распределении оценивали взаимосвязь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и кальциевым индексом, стенозами коронарных артерий, кальцинированными бляшками в стенках грудной и брюшной аорты, брахиоцефальных артерий, висцеральных ветвей брюшной аорты.

Для рангового критерия Уилкоксона-Манна-Уитни важны порядковые номера наблюдений для точного расчета p-value. Применение данного критерия ограничено невозможностью посчитать p-value при наличии часто повторяющихся наблюдений. Для того, чтобы избежать часто повторяющиеся наблюдения, к значениям был добавлен некий сдвиг, чтобы смоделировать все возможные перестановки равных чисел. Таким образом в

каждом конкретном случае p-value можно рассчитать точно. Такая процедура для каждого теста проделывалась 1000 раз. В таблицу вынесены максимальный, т.е. наибольший p-value (1), а также p-value (2), входящий в 95 перцентиль (наибольший среди 95% выборки).

Таблица 17. Определение связи кальциатов в сосудах молочной железы с атеросклерозом коронарных артерий, аорты и ее ветвей попарно с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	Кальций в сосудах МЖ	
	p-value (1)	p-value (2)
КИ	0,0028*	0,0028*
Кальциаты в стенке грудной аорты	0,035*	0,035*
Стенозы коронарных артерий	0,06	0,040*
Атеросклероз БЦА	0,31	0,13
Кальциаты в стенке брюшной аорте	0,35	0,26
Стенозы висцеральных ветвей брюшной аорты	0,053	0,037*

\* –  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы, выявленная на первом этапе исследования (на группе 123 женщин) взаимосвязь между наличием сосудистых кальциатов в молочной железе и КИ подтвердилась на проверочной группе на втором этапе работы ( $p = 0,0028$ ). Таким образом, данная взаимосвязь прослеживается как у бессимптомных пациенток, проходящих профилактическую маммографию, так и пациенток с известным кардиологическим анамнезом.

Аналогично подтвердилась статистически значимая связь между сосудистыми кальциатами в молочной железе и кальцинозом в стенке грудной аорты ( $p = 0,035$ ).

Среди новых введенных для сравнения критериев на втором этапе исследования отмечается взаимосвязь между сосудистыми кальциатами в молочной железе и стенозами коронарных артерий ( $p = 0,040$ ), стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ( $p = 0,037$ ).

Данные результаты подтверждают общность развития атеросклероза в сосудах молочной железы и мультисистемного атеросклероза.

#### **4.2.2. Связь кальцинатов в сосудах молочной железы с другими факторами риска ССЗ**

На первом этапе исследования были выявлены статистически значимые различия в нескольких факторами риска ССЗ (сосудистые обызвествления в молочной железе и 1) возрастом, 2) менопаузой, 3) ИМТ, 4) регулярными физическими упражнениями). На втором этапе работы оценивались различия между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и данными факторами риска ССЗ, а также вновь введенными показателями липидного профиля, глюкозой.

Применение W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни для сравнения критериев попарно (табл. 18), при ненормальном распределении не подтвердило взаимосвязь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и возрастом ( $p = 0,48$ ). Данное различие в группах связано в первую очередь с их неоднородностью по возрастным категориям: во второй группе пациенток кардиологического стационара значительно преобладали женщины старше 50 лет (средний возраст 70 лет). В то время, как в первой группе бессимптомных пациенток было более равномерное распределение по возрасту (средний возраст 61 год), и пороговым значением для деления на подгруппы сравнения был выбран возраст 50 лет.

Отсутствие статистически значимой связи между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и менопаузой ( $p = 0,698$ ) также, по-видимому, опосредованно связано с возрастом: во второй группе у пациенток более старшего возраста отмечается более продолжительная менопауза, следовательно, подобранный на первом этапе исследования порог 10 лет оказался неприменим на втором этапе. Однако на большей по числу случаев первой группе женщин (123 случая), средний возраст которых составлял 61

год, отмечалась значимая взаимосвязь между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и возрастом, менопаузой.

Таблица 18. Определение связи кальцинатов в сосудах молочной железы с другими критериями попарно с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	Кальций в сосудах МЖ	
	p-value (1)	p-value (2)
Возраст (>50)	0,48	0,48
Менопауза (>10)	1,0	0,698
Холестерин	1	1
ЛПНП	0,57	0,57
ЛПВП	1,0	0,84
Триглицериды	1	1
Глюкоза	1	0,86

\* –  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы, значимых различий между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и показателями липидного профиля и глюкозы не выявлено. Отсутствие данной взаимосвязи объясняется тем, что пациентки с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом принимают соответствующие препараты. Прием лекарственных препаратов пациентки отмечали в анкете.

#### **4.3. Связь кальциевого индекса коронарных артерий с другими факторами риска ССЗ**

Как и для попарного сравнения критериев с наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе для оценки связи кальциевого индекса коронарных артерий с другими факторами риска ССЗ, а также с кальцинированными бляшками в грудной и брюшной аорте, брахиоцефальных артерий, стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты использовался метод модификации рангового критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для того, чтобы избежать часто повторяющиеся наблюдения, к значениям был добавлен некий сдвиг, чтобы смоделировать все возможные

перестановки равных чисел. Таким образом в каждом конкретном случае p-value можно рассчитать точно. Такая процедура для каждого теста проделывалась 1000 раз. В таблицу вынесены максимальный, т.е. наибольший p-value (1), а также p-value (2), входящий в 95 перцентиль (наибольший среди 95% выборки).

Выявленная на первом этапе исследования взаимосвязь между кальцинозом стенки аорты и КИ подтвердилась с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (табл. 19) в проверочной группе ( $p = 0,0346$ ). Также отмечалась статистически значимая связь между КИ и кальцинатами в стенке брюшной аорты ( $p = 0,0346$ ).

Таблица 19. Определение связи КИ с другими критериями попарно с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Выборки (порог для сравнения двух групп)	КИ	
	p-value (1)	p-value (2)
Кальцинаты в стенке аорты	0,0346*	0,0346*
Атеросклероз БЦА	0,25	0,25
Кальцинаты в стенке брюшной аорте	0,0346*	0,0346*
Стенозы висцеральных ветвей брюшной аорты	0,00044*	0,00044*
Возраст (>50)	0,48	0,48
Холестерин	1	1
ЛПНП	0,86	0,86
ЛПВП	0,45	0,45
Триглицериды	1	1
Глюкоза	0,21	0,21

\* –  $p < 0,05$ .

Выявлена статистически значимая связь между КИ и стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ( $p = 0,00044$ ). Данный результат является показателем мультисистемного проявления атеросклероза и общего патогенеза поражения интимы стенки в артериях различных органов. Однако статистически значимой связи между КИ и атеросклерозом БЦА не отмечено ( $p = 0,25$ ).

Аналогично результатам сравнения критериев липидного профиля с сосудистыми кальцинатами в молочной железе не выявлена взаимосвязь между КИ и холестерином ( $p = 1$ ), ЛПНП ( $p = 0,86$ ), ЛПВП ( $p = 0,45$ ), триглицеридами ( $p = 1$ ). Также статистически значимой связи нет между КИ и глюкозой ( $p = 0,21$ ). Возможное объяснение связано с тем, что пациентки получают лечение от гиперхолестеринемии и сахарного диабета, и многие значения липидного профиля и глюкозы близки к референсным.

#### 4.4 Клинические примеры

##### 1 пример

*Пациентка В., 73 года. При цифровой маммографии (рис. 24) определяются сосудистые кальцинаты.*

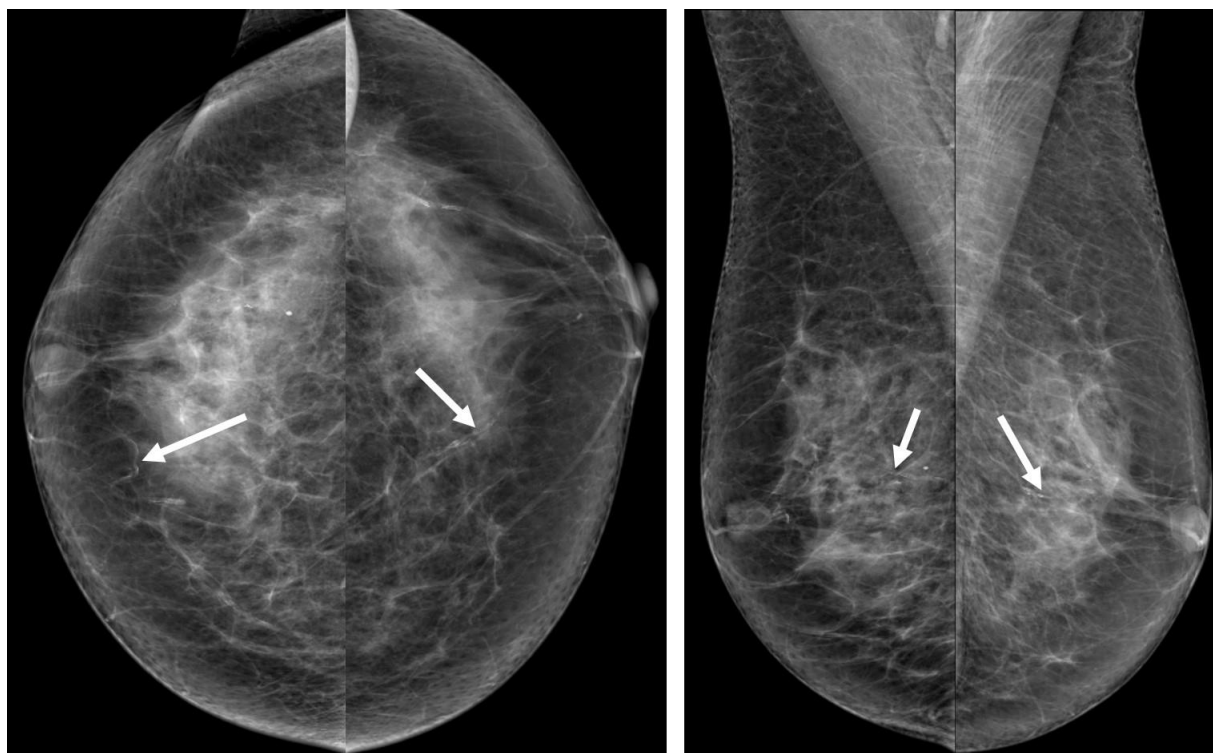


Рисунок 24. Цифровая маммография правой и левой молочных желез в кранио-каудальной и медио-латеральной проекциях. Определяются сосудистые кальцинаты (стрелки).

*Пациентке выполнена КТ сердца для оценки коронарного индекса (рис. 25). Постоянно принимает следующие лекарственные препараты: лориста, амлодипин.*

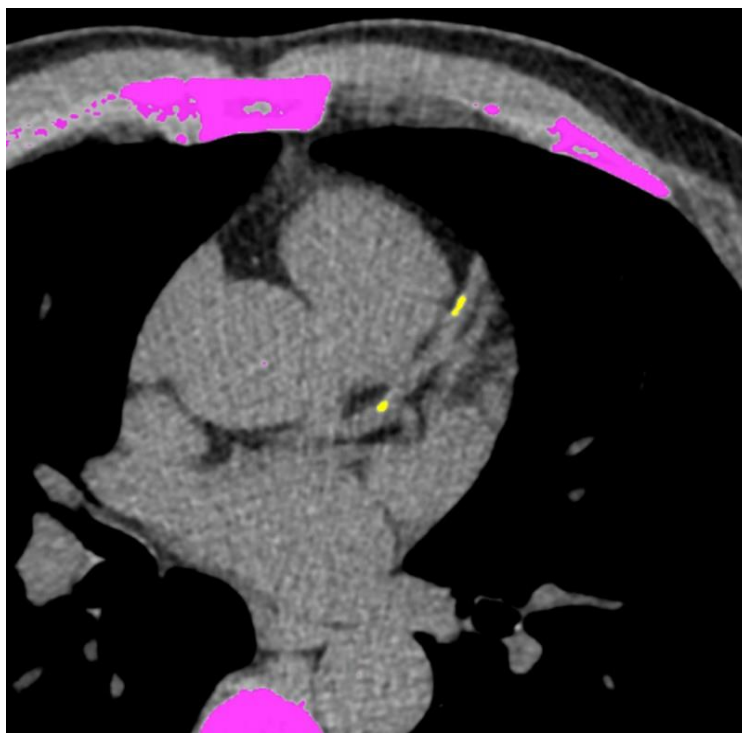


Рисунок 25. КТ сердца. Определение коронарного индекса с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Кальцинаты в передней межжелудочковой артерии выделены желтым цветом.

### 2 пример

*Пациентка Ф., 69 лет. Находилась на лечении в отделении кардиологии с диагнозом: Гипертоническая болезнь 3 степени 2 ст риск 4. Кризовое течение. Постоянно принимает следующие лекарственные препараты: лориста 100 мг, беталок зок 50 мг, вальсакор, индапамид, кардиомагнил, розувастатин.*

*При выполнении КТ-коронарографии с внутривенным введением контрастного препарата (рис. 26) отмечается атеросклероз коронарных артерий, без гемодинамически значимых стенозов.*

*КТ-коронарография дополнялась сканированием брюшной аорты (рис. 27).*

*Также пациентке выполнена цифровая маммография. На маммограммах правой и левой молочной железы определяются сосудистые кальцинаты (рис. 28).*



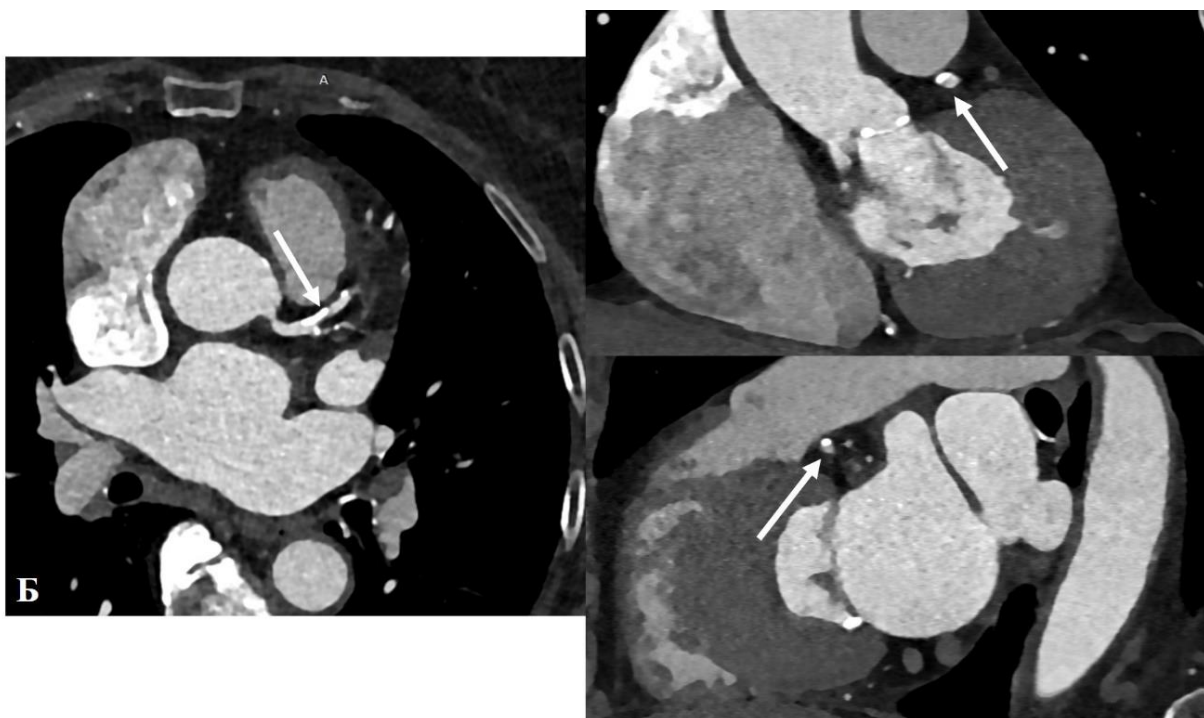


Рисунок 26. КТ-коронарография. А – оценка кальциевого индекса, множественные кальцинаты в проекции передней межжелудочковой артерии (короткая стрелка). Б – мультипланарная реконструкция, плоская кальцинированная бляшка в передней межжелудочковой артерии, суживающая просвет сосуда около 25% (тонкие стрелки).

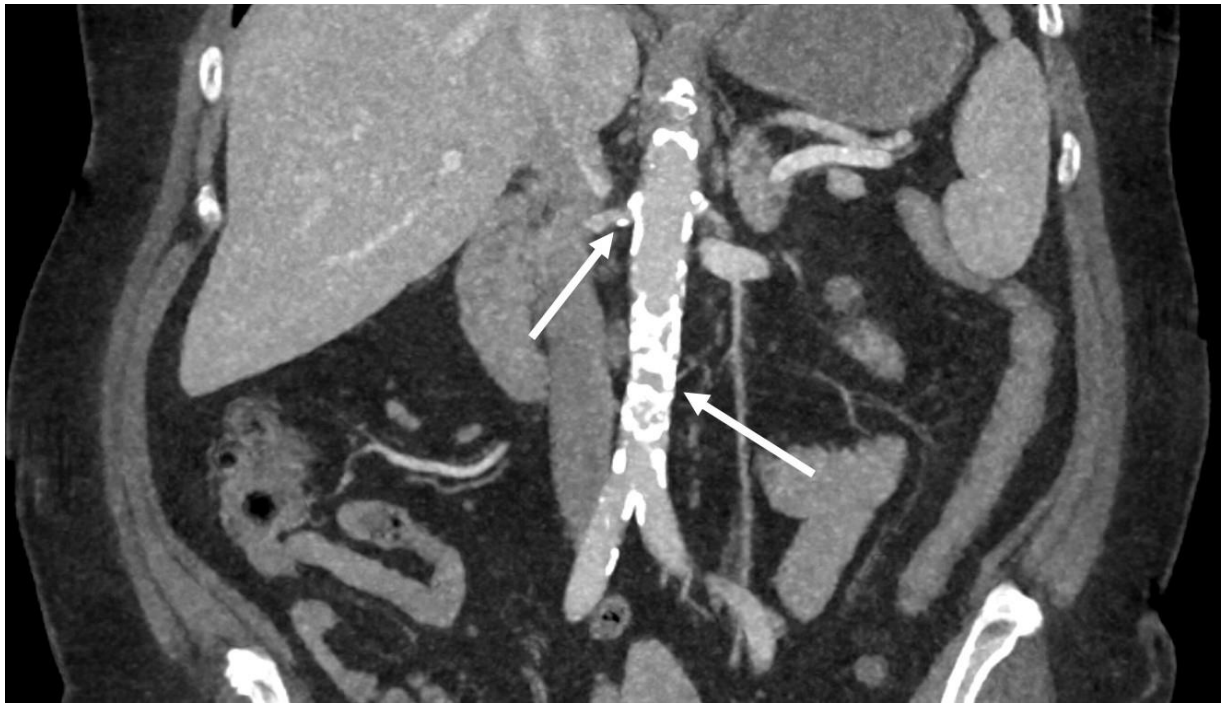


Рисунок 27. КТ-ангиография висцеральных ветвей брюшной аорты. Кальцинированные атеросклеротические бляшки в брюшной аорте, устье правой почечной артерии (стрелки).

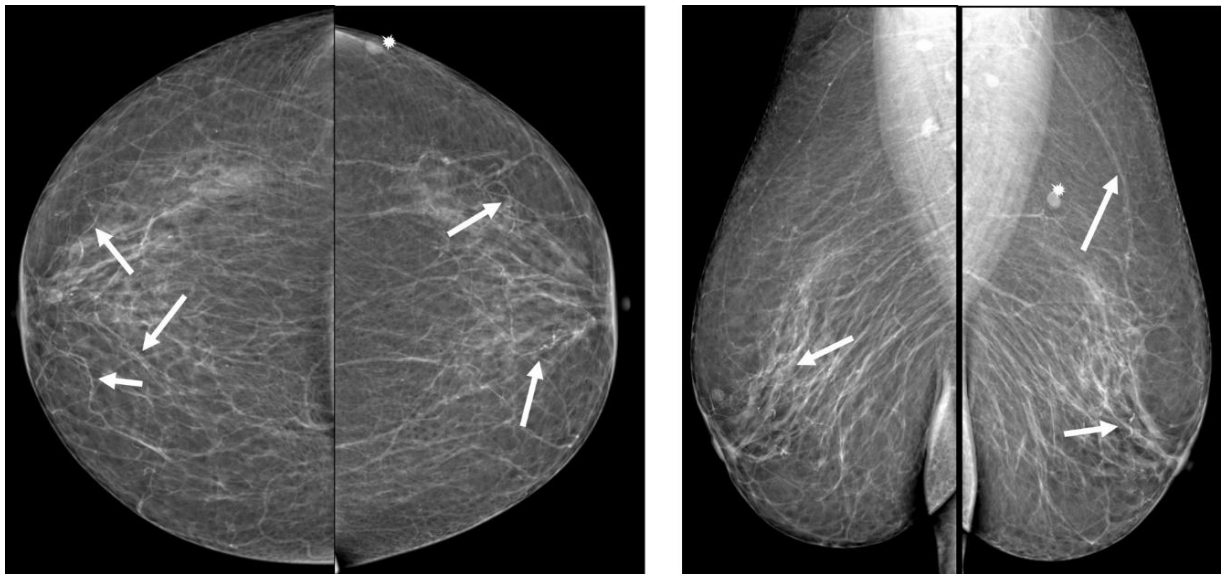


Рисунок 28. Цифровая маммография правой и левой молочных желез в кранио-каудальной и медио-латеральной проекциях. Определяются сосудистые кальцинаты (стрелки). Также в верхне-наружном квадранте левой молочной железы визуализируется тень кожного образования (\*).

*При УЗДГ брахиоцефальных артерий: Эхо-признаки стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне малых градаций (без гемодинамического перепада в проекции АСБ):*

стеноз каротидной бифуркации справа 20-25%, правой ВСА 20%, каротидной бифуркации слева 20%, левой ВСА 20-25%.

### 3 пример

Пациентка К., 80 лет. Находилась на лечении в отделении кардиологии с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения. Отрицает прием лекарственных препаратов. При выполнении КТ-коронарографии (рис. 29) отмечается атеросклероз коронарных артерий, стенозы ПМЖА, ОА около 50%. Выполнена цифровая маммография. На маммограммах правой и левой молочной железы определяются сосудистые кальцинаты (рис. 30).

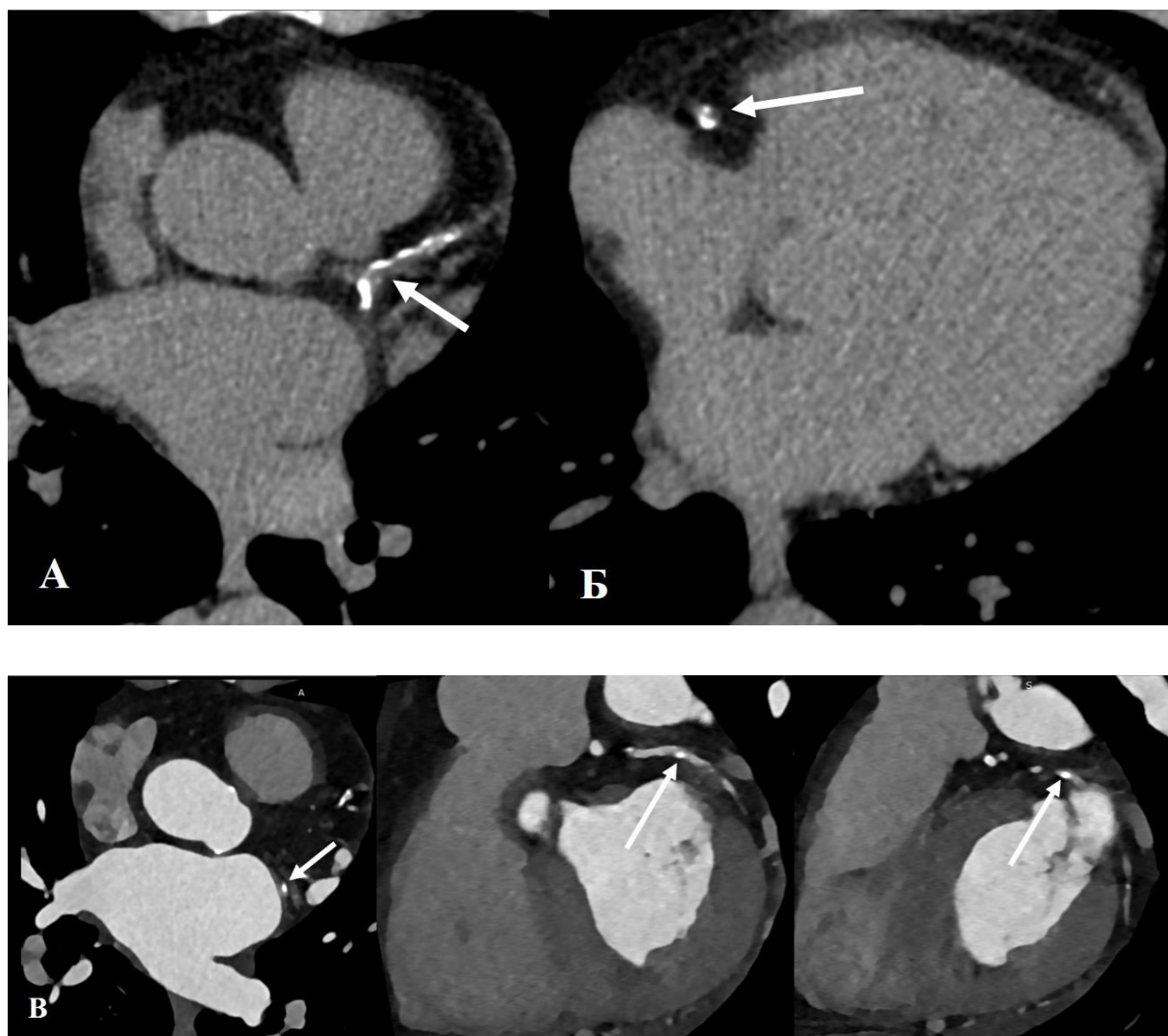


Рисунок 29. КТ-коронарография. А, Б – оценка кальциевого индекса (стрелки) в передней межжелудочковой и огибающей артериях (А) и правой коронарной артерии (Б). В – мультипланарная реконструкция, плоская кальцинированная бляшка в огибающей артерии, суживающая просвет сосуда около 50% (стрелки).

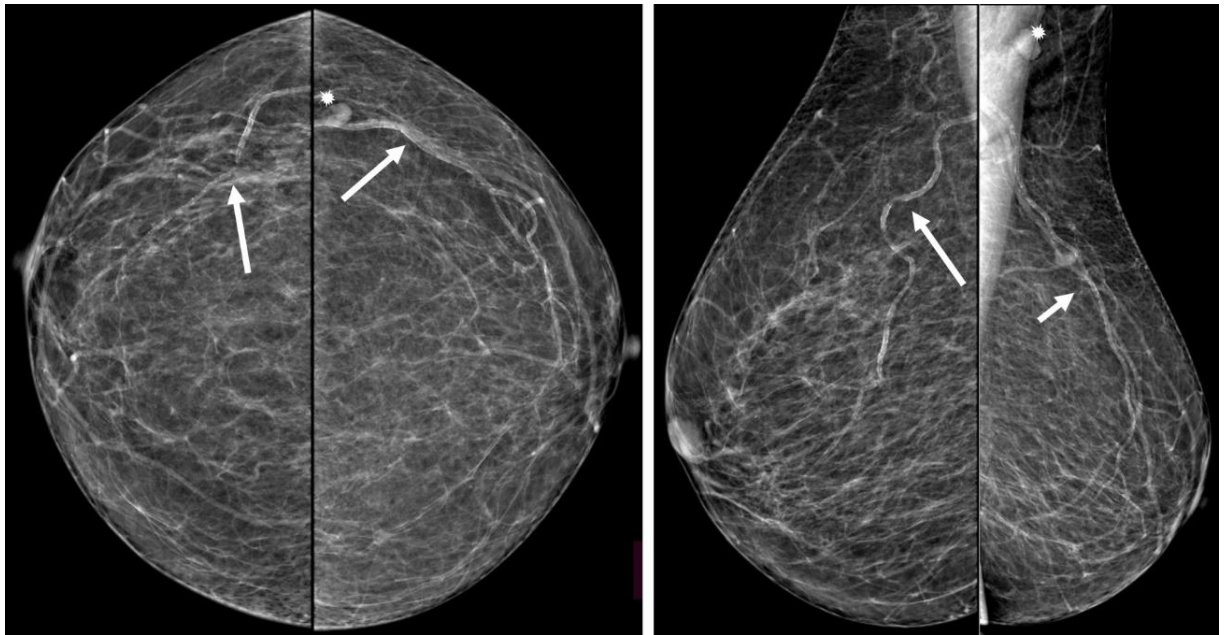


Рисунок 30. Цифровая маммография правой и левой молочных желез в кранио-каудальной и медио-латеральной проекциях. Определяются сосудистые кальцинаты (стрелки). Также в верхне-наружном квадранте левой молочной железы визуализируется интрамамарный лимфатический узел с сохраненной структурой (\*).

*При УЗДГ брахиоцефальных артерий: стеноз БЦС с переходом на устье подключичной артерии справа 25%, стеноз ОСА справа 30%, стеноз каротидной бифуркации справа 20-25%, стеноз ВСА справа 35%. Стеноз ОСА слева 30%, стеноз каротидной бифуркации слева с переходом на устье ВСА 35%.*

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к социально-значимым заболеваниям и являются одной из основных причин смертности среди женщин. Отсутствие эффективных и унифицированных методов скрининга препятствует уменьшению заболеваемости и распространенности ССЗ и смертности от них. Сосудистые кальцинаты в молочной железе могут стать одним из доступных инструментов стратификации риска ССЗ. Патогенез кальциноза средней оболочки артерий, известный как артериокальциноз Менкеберга, отличается от патогенеза атеросклероза интимы, возникающего в коронарных артериях. Тем не менее в данной работе, наряду с опубликованными зарубежными исследованиями, подтверждается корреляция между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и факторами риска ССЗ. К таким факторам относится атеросклероз коронарных артерий, выявляемый с помощью КТ-коронарографии.

Женщины в возрасте 40 лет и старше ежегодно выполняют маммографию в рамках скрининга рака молочной железы. Выявление сосудистых кальцинатов на маммограммах и указание их в протоколе может помочь в предоставлении персонализированного подхода для стратификации риска ССЗ без дополнительных методов, требующих облучения или финансовых затрат. Текущие данные исследований показывают, что определение сосудистых кальцинатов в молочной железе помогает пациентке и лечащему врачу обозначить тактику более активного выявления других факторов риска ССЗ и дальнейшего лечения.

В 2007 году было проведено поперечное исследование, в котором приняли участие 2447 женщин. Пациенткам проводили компьютерную томографию сердца. По результатам данной работы 90% пациенток были отнесены к группе низкого риска по шкале риска Фрамингема (определяемой как риск  $\leq 9\%$  для выявления ишемической болезни сердца в течение 10 лет), однако у 84% этих женщин был выявлен значительный кальциноз

коронарных артерий на уровне 75-ой перцентили или выше для асимптомных лиц соответствующего возраста [133].

Маммография позволяет охарактеризовать локализацию, распределение, особенности кальцинатов в молочной железе. Различные кальцинаты могут определяться при доброкачественных изменениях и злокачественных образованиях. К доброкачественным кальцинатам относятся сосудистые кальцинаты, имеющие согласно классификации BI-RADS [12] вид параллельных линий или линейных тубулярных структур, непосредственно связанных с кровеносными сосудами.

Согласно результатам, полученным в данной работе, выявление сосудистых обызвествлений в молочной железе при цифровой маммографии повышает вероятность выявления кальцинатов в коронарных артериях в 2,9 раз. Отложения кальция в стенках сосудов (интима или средней оболочке) может варьировать, такая вариабельность важна для понимания связи с факторами риска сердечно-сосудистых событий. ВАС представляют собой плоские отложения кальция в средней оболочке артерий, известные как артериокальциноз Менкеберга [11]. Данный процесс, опосредованный остеогенными регуляторными генами, запускает периферическое неокклюзионное утолщение стенок сосуда и приводит к тому, что сосуды становятся более ригидными [11; 33]. Указанный патогенез отличается от атеросклероза интимы, связанного с ишемической болезнью сердца. Атеросклероз – воспалительный процесс, приводящий к отложению липидов и последующему сужению просвета [29; 33; 38; 53].

Распространенность выявляемых ВАС со временем увеличилась благодаря техническим усовершенствованиям в маммографии, а также охвату женщин скрининговыми программами. По последним оценкам, 12,7% женщин, проходящих скрининговую маммографию, имеют ВАС различной степени выраженности [53]. Возраст всегда является важным фактором



выявления ВАС; сосудистые кальцинаты в молочной железе определяются примерно у 10% женщин в возрасте от сорока лет и примерно у 50% женщин в возрасте от восьмидесяти лет [53]. Указанные литературные данные согласуются с результатами, полученными на первом этапе настоящего исследования; так мы выявили статистически значимую связь между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и возрастом пациенток и, соответственно, продолжительностью менопаузы.

Факторы, связанные с более высокой распространенностью ВАС, помимо возраста, включают сахарный диабет, паритет, хроническое заболевание почек и анамнез ишемической болезни сердца [38; 53]. В настоящем исследовании не выявлено достоверной связи ВАС с артериальной гипертензией, ожирением, гиперлипидемией или семейным анамнезом ССЗ [38; 108], что подтверждают данные опубликованной литературы.

Более низкая распространенность ВАС встречалась у курящих женщин. Хотя обратная связь ВАС с курением кажется парадоксальной, этого можно ожидать, учитывая, что артериокальциноз периферических сосудов, который также локализуется в средней оболочке артерий, имеет аналогичную обратную связь с курением [24]. Отсутствие в настоящей работе связи ВАС с курением может быть обусловлено малым количеством курящих пациенток.

Согласно данным литературы, распространенность ВАС значительно зависит от расы и этнической принадлежности. В настоящей работе все женщины были европеоидной расы. Одно перекрестное исследование 1905 женщин показало, что распространенность ВАС была самой высокой среди латиноамериканцев (35%), далее среди афроамериканцев (25%), европеоидов (24%) и азиатов (7%) [131]. Данное распределение несколько отличается от расовых различий распространенности САС у женщин, обследованных в рамках MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis): представители

европеоидной расы (45%), китайцы (43%), афроамериканцы (37%) и латиноамериканцы (35%). Данные различия могут отражать недостаточную изученность популяций [37; 52].

В различных исследованиях, в том числе проспективных, продемонстрирована статистически значимая связь между ВАС и ССЗ или ИБС, независимо от других известных факторов риска ССЗ. Данные исследования с положительным результатом [29; 35; 61; 65; 93; 98; 100; 108; 113; 129; 142; 146; 179] превосходят по количеству несколько более мелких работ [6; 56; 120; 145; 180], которые не продемонстрировали значимой связи. Некоторые различия в полученных результатах могут быть связаны с вариациями в способах определения первичного исхода ИБС / ССЗ, такими как клиническая оценка пациента, методы определения кальциноза коронарных артерий при КТ и инвазивной ангиографии [24]. Для оценки подобной связи требуется проведение продольного мультицентрового исследования, что представляет научный и практический интерес.

Крупное исследование 12 761 женщины, проведенное Ирибарреном с соавторами [61], обнаружило повышение риска ишемической болезни сердца в 1,32 раза при наличии ВАС. Schnatz с коллегами [142] обследовали 1454 женщин и обнаружили скорректированное соотношение 3,54 для случаев сердечно-сосудистых заболеваний у женщин при наличии ВАС. В то время как специфичность ВАС для сопутствующей ИБС является оптимальной, и, по некоторым оценкам, достигает 97%, в большинстве исследований чувствительность ВАС является низкой [61; 142; 147; 180]. Например, один из более крупных метаанализов 33 585 женщин, проведенный Shah с соавт. [147], определил диапазон специфичности от 84 до 93%, однако максимальную чувствительность только 50%.

В данной работе, для выявления взаимосвязи между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и кальцинатами в коронарных



артериях, были обследованы 144 пациентки. Большинство научных работ, изучающих взаимосвязь ВАС и САС, проводились на небольших выборках пациенток ( $n = 100-500$ ), за исключением одного поперечного исследования, в котором участвовали 2100 пациентов [179]. Шесть исследований выявили положительную связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и кальцинозом коронарных артерий [29; 93; 98; 100; 113; 179], в то время как одна работа не показала никакой связи [6]. В настоящей работе также отмечается статистически значимая связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и кальцинозом коронарных артерий. Maas с коллегами [93] проспективно обследовали 499 женщин и обнаружили скорректированный коэффициент неравенства 2,0 для наличия ВАС и развития САС  $> 0$  в период наблюдения от 6 до 11 лет. Chadashvili с соавторами [29] провели ретроспективное исследование с участием 145 женщин и показали, что выявление ВАС было связано с оценкой САС  $> 11$  (скорректированный коэффициент неравенства 4,53), что авторы определяют как умеренный или более высокий риск развития ИБС. Небольшое исследование 204 афроамериканок, проведенное Newallo с соавторами [113], показало, что наличие ВАС было связано с оценкой САС  $> 100$  с коэффициентом неравенства 7,66. Matsumura с коллегами [100] завершили исследование «случай-контроль» с участием 202 женщин и показали, что наличие ВАС было связано с оценкой САС  $> 400$  с коэффициентом неравенства 22,6. Margolies с соавторами [98] оценивали ВАС полуколичественным способом по шкале, основанной на количестве и длине вовлеченных сосудов и плотности кальцинатов. В данной научной работе был обнаружен скорректированный коэффициент неравенства 3,2 для выраженных сосудистых кальцинатов в молочной железе (оценка от 4 до 12) по сравнению с отсутствием ВАС при прогнозировании САС  $> 0,38$ . Это исследование помогает пролить свет на потенциальную значимость количественного определения ВАС. Относительно недавно Yoon и др. [179]

провели крупнейшее на сегодняшний день исследование ВАС и САС, в котором приняли участие 2100 пациентов из Реестра здоровья женщин по заболеваниям костей, молочной железы и коронарных артерий. Корейские женщины, включенные в это исследование, были старше 40 лет, не предъявляли никаких жалоб, им были выполнены маммография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и КТ-коронарография в рамках комплексного медицинского обследования [179]. После многофакторного анализа было обнаружено, что ВАС статистически значимо связаны как с САС (коэффициент неравенства 2,87, 95% P <0,001), так и с наличием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (коэффициент неравенства 2,52, 95%, P <0,001). Кроме того, авторы данной работы продемонстрировали, что включение ВАС в оценку 10-летнего риска ССЗ значительно увеличило площадь под кривой и улучшило изменение индекса переклассификации [179]. Данные исследования показывают, что ВАС имеет значимую связь с САС, а также с риском субклинической ИБС у бессимптомных женщин.

Существует возможное объяснение того, почему ВАС может не коррелировать с атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным инвазивной ангиографией, но, тем не менее, быть связан с ССЗ у женщин. Объяснение этого факта можно найти в различии патофизиологии сосудистых кальцинатов в молочной железе в сравнении с атеросклерозом коронарных артерий, а также в патофизиологии ИБС. ВАС в первую очередь поражает среднюю оболочку стенки сосуда, в то время как атеросклероз коронарных артерий затрагивает интиму. Таким образом, сосудистые кальцинаты в молочной железе и атеросклероз коронарных артерий хотя и связаны, но, вероятно, отражают разные патоморфологические процессы. Функциональные и микрососудистые нарушения кровоснабжения сердца, а не стенозы просвета артерий, как правило, являются преобладающими признаками сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [108]. Важно

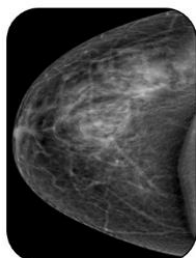
отметить, что исследование WISE (оценка ишемического синдрома у женщин) показало, что ангиография имеет ограниченную ценность в прогнозировании возможных сердечно-сосудистых событий у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за различий в морфологическом проявлении ИБС [16; 108]. Таким образом, возможно, что ВАС отражает микрососудистое поражение даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного инвазивной ангиографией, и показателен для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Связь ВАС с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждена в приведенных выше исследованиях. Однако вопросы, связанные с ВАС, касаются текущего клинического применения, отсутствия продольных многоцентровых проспективных исследований.

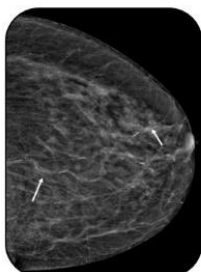
Хотя составление протоколов маммографии должно быть относительно простым, проблемы связаны с тем, как лучше всего количественно определять ВАС и установить наилучшее клиническое применение ВАС с учетом текущего состояния клинических доказательств. Должно ли наличие ВАС приводить к дальнейшей стратификации риска, включая дополнительные лабораторные исследования (например, определение липопротеинов или тропонина) или методы визуализации (например, КТ-коронарография или функциональные пробы)? И существует ли какой-то пороговый уровень ВАС, выше которого такое изменение оценки риска становится более обоснованным, или только наличие / отсутствие ВАС является наиболее значимым фактором? Формальные рекомендации по оптимальной тактике обследования и лечения были бы преждевременными, однако включение ВАС в протокол заключения предоставит клиницистам новый инструмент в дополнение к стандартным методам оценки риска ССЗ. По крайней мере, можно говорить о том, что определение ВАС должно инициировать персонализированный подход лечащего врача к пациентке (рис.31), включающий изменение образа жизни и методы лечения для

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рассмотрении вопроса о направлении к кардиологу для оценки риска ССЗ. В социуме, где нормой общественного поведения является несоблюдение режима лечения, ВАС может дать пациентам дополнительную мотивацию для наблюдения у врача и активного участия в лечении. Опубликованы исследования, показывающие, что наличие конкретных доказательств ИБС, таких как атеросклероз коронарных артерий, повышает приверженность пациентов к медикаментозной терапии и изменению образа жизни [67; 137].

## Скрининговая маммография: пациентки 40 лет и старше



Кальцинаты в сосудах молочных желез отсутствуют:  
1. Выставление категории BI-RADS, без дополнительных рекомендаций со стороны сердечно-сосудистой системы



Имеются кальцинаты в сосудах молочных желез:  
1. Выставление категории BI-RADS  
2. Дополнительные рекомендации: консультация терапевта (для обсуждения дообследования сердечно-сосудистой системы, стратификация риска ССЗ)

Рисунок 31. Алгоритм обследования пациенток, 40 лет и старше.

Клиническое применение и валидация ВАС ограничены отсутствием проспективных исследований и техническими проблемами в разработке воспроизводимой оценки в настоящее время оператор-зависимого и, в лучшем случае, полуколичественного процесса. Чтобы найти решения этих ограничений, можно обратиться к историческому пути САС и его появлению в качестве доказанного инструмента стратификации риска ССЗ.

Подобно ВАС, атеросклероз коронарных артерий был случайной находкой на ранних этапах внедрения компьютерной томографии, пока

некоторые врачи не заявили о его клинической значимости. Это, в конечном итоге, привело к техническому прогрессу в области компьютерной томографии и последующему развитию метода оценки Агатстона в 1990 году [139]. Были проведены десятки проспективных исследований с использованием данного метода, подтверждающих роль САС в первичной профилактике ИБС, при этом большинство руководств назначают рекомендации класса IIa для скрининга бессимптомных взрослых с промежуточным риском ССЗ [24].

Хотя ВАС в настоящее время находится на очень ранних стадиях исследований клинической значимости, определенной для САС, этот показатель имеет преимущество – его можно включать в скрининговые программы рака молочной железы. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с различными исходами сердечно-сосудистых заболеваний, и оценка того, улучшает ли ВАС стратификацию риска по сравнению со стандартными моделями риска ССЗ. Текущие данные основаны преимущественно на ретроспективных исследованиях.

Измерение ВАС с помощью маммографии может использоваться в персонализированном неинвазивном подходе к стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Текущие исследования подтверждают значимую связь между ВАС и ССЗ. Клиническое применение в настоящее время ограничено ретроспективным характером базовых исследований, однако авторы настоящей работы рекомендуют начать с обязательного внесения наличия сосудистых кальцинатов в молочной железе в протокол маммографии с последующими индивидуальными обсуждениями пациентки и лечащего врача вопросов, касающихся образа жизни и методов профилактики ССЗ. С началом повсеместных указаний ВАС в протоколах маммографии станет возможным накопление данных, необходимых для выяснения клинического потенциала ВАС и экономической эффективности в предотвращении ССЗ.

К ограничениям данного исследования относится отсутствие продолжительного наблюдения, невозможность оценить динамику развития ССЗ и их осложнений. Также необходимо отметить небольшое количество пациенток с сахарным диабетом, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, курением в анамнезе. Малое количество случаев в выборке не позволяет достоверно оценить связь с наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе, однако тенденция прослеживается

Несмотря на попытку разделить случаи выявленных сосудистых кальцинатов в молочной железе на маммограммах по качественной шкале (от 0 до 3), небольшое количество случаев в подгруппах с выраженным кальцинозом привело к сведению шкалы на бинарную («отсутствует» или «присутствует»). В данном случае выходом может быть разработка/применение автоматизированной системы анализа кальцинатов на маммограммах.

Перспективные исследования взаимосвязи сосудистых кальцинатов в молочной железе и ССЗ должны быть продолжены для дальнейшего изучения значимости кальциноза артерий молочной железы как предиктора сердечно-сосудистых событий. Эти исследования должны включать разнообразную выборку. Проведение КТ-коронарографии с внутривенным контрастированием позволит оценить связь сосудистых кальцинатов в молочной железе со степенью стенозов коронарных артерий без кальциноза стенок.

На данный момент полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии, указывают на повышенный риск наличия кальциноза коронарных артерий, определяемого с помощью КТ сердца, и потенциально может служить предиктором ССЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К социально значимым заболеваниям, являющимися важными причинами смертности среди женщин, относят сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы. В ряде стран в настоящее время существуют скрининговые программы раннего выявления рака молочной железы, реализация которых позволяет уменьшить смертность женщин от данного заболевания. Данные скрининговые программы в обязательном порядке включают ежегодное проведение маммографии всем женщинам в возрасте от 40 лет и старше.

Однако, в общей популяции не проводится скрининг сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно последним опубликованным работам с помощью анализа сосудистых обызвествлений на маммограммах можно предположить наличие и тяжесть субклинического коронарного атеросклероза. При этом, в настоящее время нет общепринятых рекомендаций указывать в протоколе маммографии наличие или отсутствие сосудистых кальцинатов в молочной железе.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с наличием и выраженностью кальцинатов в стенках коронарных артерий и аорты известен и изучен достаточно хорошо. Кальциевый индекс в коронарных артериях включен как самостоятельный фактор при стратификации сердечно-сосудистого риска. Однако, выполнение КТ сердца не входит в программы диспансеризации взрослого населения на территории Российской Федерации.

Недостаточно освещенными остаются вопросы корреляции кальциноза артерий других органов (например, молочная железа) с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, в опубликованных исследованиях имеются противоречивые данные о взаимосвязи сосудистых кальцинатов в молочной железе с

традиционными факторами риска ССЗ. По нашему мнению, выявление и описание сосудистых кальцинатов в молочной железе может внести дополнительную информацию в стратификацию риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Целью представленного исследования было изучение значения наличия кальцинатов в сосудах молочной железы как потенциального маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Для достижения данной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- оценить частоту выявления кальцинатов в коронарных артериях с помощью КТ сердца у женщин, имеющих обызвествления сосудов молочных желез, визуализируемых при цифровой маммографии, и не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы.
- проанализировать связь между выявленными при маммографии кальцинатами в сосудах молочной железы с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, имевшимися у пациенток, включенных в исследование.
- выявить взаимосвязь между наличием кальцинатов в сосудах молочной железы и атеросклерозом коронарных артерий, аорты и других органов мишеней, выявленных с помощью КТ с внутривенным контрастированием, в группе женщин с кардиологическими жалобами.
- проанализировать наличие связи между значениями коронарного кальциевого индекса с обызвествлением стенки аорты, атеросклеротическими стенозами в сосудах других органов мишеней (брахиоцефальных артерий, висцеральных ветвей брюшного отдела аорты), визуализированных при КТ-ангиографии, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.



- оценить взаимосвязь значений коронарного кальциевого индекса, определяемого с помощью КТ-коронарографии, с наличием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определенных с помощью опросника и по данным биохимического анализа крови, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.

Для достижения поставленных задач впервые на группе пациенток, проходящих цифровую маммографию, а также женщин, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, установлена взаимосвязь сосудистых обызвествлений в молочной железе и кальцинозом коронарных артерий. По нашему мнению, выявлена принципиальная возможность использования факта наличия кальцинатов в сосудах молочной железы в качестве потенциального маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые группе пациенток, проходящих цифровую маммографию, выполнена КТ сердца для оценки кальциевого индекса в коронарных артериях, созданы рекомендации по использованию сосудистых обызвествлений в молочной железе в диагностическом алгоритме обследования пациенток для выявления ССЗ.

Данное исследование является наблюдательным, сбор данных был осуществлен за период с 1 августа 2018 года по 7 октября 2020 года. Для выполнения поставленных задач исследования были отобраны две группы пациенток.

Первая группа включала в себя пациенток, направленных врачами-гинекологами или маммологами на рутинную скрининговую маммографию или диагностическую маммографию. Критериями исключения пациенток из группы было: коронарная реваскуляризация (аорто-коронарное и маммарно-коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий) в анамнезе. В первую группу были включены 123 пациентки.

Вторая группа включала пациенток, находящихся на стационарном лечении в отделении кардиологии, с диагнозами: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. Критериями исключения пациенток из группы также была коронарная реваскуляризация в анамнезе. Во вторую группу была включена 21 пациентка.

Все пациентки первой и второй групп подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования и заполняли анкету, содержащую вопросы о возрасте, ИМТ, менопаузе, паритете (количество родоразрешений в анамнезе), курении, привычных значениях артериального давления, наличии хронических заболеваний (в том числе онкологических), принимаемых лекарственных препаратов, химиотерапии, лучевой терапии, оперативных вмешательствах в анамнезе, регулярных физических упражнениях, семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

На первом этапе исследования пациенткам первой группы выполнялась цифровая маммография, КТ сердца с ЭКГ синхронизацией без внутривенного контрастирования для оценки кальциевого индекса в коронарных артериях. Маммография выполнялась на аппарате Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare (Бюк, Франция, 2018) в прямой и косой проекциях. Полученные изображения автоматически передавались на радиологическую станцию с программным обеспечением фирмы GE SenoIris1SP2.1. При анализе маммограмм определялось наличие или отсутствие сосудистых кальцинатов в молочных железах. Выявление кальцинатов в молочной железе на маммограммах не зависило от рентгенологической плотности молочных желез.

КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией выполнялась в проспективном режиме на аппарате «SOMATOM Drive» фирмы Siemens (Эрланген, Германия, 2019) в положении пациентки лежа на спине с заведенными и скрещенными за головой руками. Кальциевый индекс (КИ) рассчитывался

с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия). Оценивались как абсолютные значения, так и процентное распределение показателя кальция, скорректированное по возрасту, полу и расе, которое рассчитывалось при помощи онлайн калькулятора MESA. Все женщины были европеоидной расы.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и RStudio, Version 1.2.5042 (© 2009-2020 RStudio, Inc.) с использованием W-теста Шапиро – Уилка, функции boxplot, корреляционного анализа Спирмена, W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

При статистической обработке материалов первого этапа исследований на основании отношения вероятности выявления кальцинатов в коронарных артериях (при условии, что имеются сосудистые обызвествления в молочной железе) к вероятности выявления кальцинатов в коронарных артериях (при условии отсутствии сосудистых обызвествлений в молочной железе) отмечалось, что выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе повышает выявление кальцинатов в коронарных артериях в 2,93 раза. Применение W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни показало взаимосвязь между наличием сосудистых обызвествлений в молочной железе и 1) кальциевым индексом в коронарных артериях, 2) кальцинозом в стенке аорты, 3) возрастом и, соответственно, 4) продолжительностью менопаузы.

Обратная связь выявлена между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и регулярными физическими упражнениями. Для выявления репрезентативности выборки была проанализирована связь КИ с другими факторами риска ССЗ. На первом этапе исследования была обнаружена статистически значимая связь между кальциевым индексом и 1) кальцинозом стенки аорты, 2) возрастом и, соответственно, 3) продолжительностью менопаузы, 4) ИМТ, 5) гиперхолестеринемией, 6) атеросклерозом

брахиоцефальных артерий, 7) артериальной гипертензией. Обратная связь отмечалась между КИ и регулярными физическими упражнениями.

На втором этапе исследования пациенткам второй группы выполнялась КТ-коронарография с ЭКГ-синхронизацией и внутривенным контрастированием препаратом Омнипак с концентрацией йода 350 мг/мл со скоростью 4-5 мл/сек посредством автоматического инжектора Stellant (Medrad).

Сканирование дополнялось исследованием брюшной аорты и ее ветвей в режиме Flash, время сканирования составляло 1,4-3 секунды, область сканирования включала расстояние от верхушки сердца до бедренных артерий; без дополнительного введения контрастного препарата.

Анализ КТ-коронарографии пациенток второй группы на наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и вызванных ими стенозов проводился с помощью приложения “Cardiac” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия). При анализе брюшной аорты и ее ветвей на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 в сосудистом режиме оценивалось наличие стенозов в одном и более сосудов.

Стенозы брахиоцефальных артерий определялись с помощью УЗДГ. Для пациенток второй группы был проанализирован липидный профиль (холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) и показатель глюкозы в крови натощак.

При статистической обработке полученных на втором этапе исследования данных была выявлена статистически значимая связь между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и 1) кальциевым индексом, 2) кальцинозом в стенке грудной аорты, 3) стенозами коронарных артерий, 4) стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты. По аналогии с первым этапом исследования на втором этапе была проанализирована связь

КИ с другими факторами риска ССЗ для оценки репрезентативности выборки. На втором этапе исследования была обнаружена статистически значимая связь между кальциевым индексом и 1) кальцинозом стенки грудной и брюшной аорты, 2) стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты.

Таким образом, цель нашего исследования, которая заключалась в изучении роли кальцинатов в сосудах молочной железы как потенциального маркера риска сердечно-сосудистых событий, была достигнута.

На защиту нами вынесены положения, которые получили подтверждение в результате всесторонней обработки результатов исследований. Было показано, что:

- выявление кальцинатов в сосудах молочных желез при цифровой маммографии у женщин повышает в 2,9 раз вероятность наличия у них коронарного кальциноза (прямого маркера коронарного атеросклероза), определяемого с помощью КТ сердца.
- имеется статистически значимая прямая связь у асимптомных женщин между кальцинозом сосудов молочной железы и частью традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст ( $p\text{-value} < 0,001$ ), продолжительность менопаузы ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Отмечена обратная связь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и регулярностью выполнения физических упражнений ( $p\text{-value} < 0,05$ ).
- наличие кальцинатов в сосудах молочной железы у пациенток с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) достоверно коррелирует с атеросклерозом коронарных артерий ( $p\text{-value} < 0,05$ ) и аорты ( $p\text{-value} < 0,05$ ) по данным КТ.

- выявлена статистически значимая связь между кальциевым индексом в коронарных артериях и кальцинозом стенки аорты (p-value < 0,001), стенозами висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (p-value < 0,001), атеросклерозом брахиоцефальных артерий (p-value < 0,05) у женщин, проходящих цифровую маммографию при профилактических осмотрах с возраста 40 лет и старше или по показаниям маммолога, а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).
- статистически значимая связь наблюдалась между значениями коронарного кальциевого индекса и возрастом женщин (p-value < 0,05), индексом массы тела (p-value < 0,05), гиперхолестеринемией (p-value < 0,05), артериальной гипертензией (p-value < 0,001). Обратная связь отмечена между кальциевым индексом и регулярными физическими упражнениями (p-value < 0,05) в группе женщин, которым выполнена цифровая маммография (в качестве как профилактического осмотра с возраста 40 лет и старше, так и по показаниям маммолога), а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).

По результатам нашей работы было показано, что наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе связано с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и может применяться в качестве самостоятельного маркера ССЗ. Выявление сосудистых кальцинатов на маммограммах может быть использовано для внесения дополнительных рекомендаций консультации терапевта, с последующей стратификацией риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Выявление кальцинатов в сосудах молочных желез при цифровой маммографии у женщин повышает в 2,9 раз вероятность наличия у них коронарного кальциноза (прямого маркера коронарного атеросклероза), определяемого с помощью КТ сердца.
2. Имеется статистически значимая прямая связь у асимптомных женщин между кальцинозом сосудов молочной железы и частью традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст ( $p\text{-value} < 0,001$ ), продолжительность менопаузы ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Отмечена обратная связь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и регулярностью выполнения физических упражнений ( $p\text{-value} < 0,05$ ).
3. Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы у пациенток с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) достоверно коррелирует с атеросклерозом коронарных артерий ( $p\text{-value} < 0,05$ ) и аорты ( $p\text{-value} < 0,05$ ) по данным КТ.
4. Выявлена статистически значимая связь между кальциевым индексом в коронарных артериях и кальцинозом стенки аорты ( $p\text{-value} < 0,001$ ), стенозами висцеральных ветвей брюшного отдела аорты ( $p\text{-value} < 0,001$ ), атеросклерозом брахиоцефальных артерий ( $p\text{-value} < 0,05$ ) у женщин, проходящих цифровую маммографию при профилактических осмотрах с возраста 40 лет и старше или по показаниям маммолога, а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).
5. Статистически значимая связь наблюдалась между значениями коронарного кальциевого индекса и возрастом женщин ( $p\text{-value} < 0,05$ ), индексом массы тела ( $p\text{-value} < 0,05$ ), гиперхолестеринемией ( $p\text{-value} <$

0,05), артериальной гипертензией ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Обратная связь отмечена между кальциевым индексом и регулярными физическими упражнениями ( $p\text{-value} < 0,05$ ) в группе женщин, которым выполнена цифровая маммография (в качестве как профилактического осмотра с возраста 40 лет и старше, так и по показаниям маммолога), а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В настоящее время наличие сосудистых кальцинатов на маммограммах, не выделяется врачами-рентгенологами в протоколах исследования, так как их относят к типично доброкачественным кальцинатам, не играющими роли в раннем выявлении рака молочной железы. Однако, согласно результатам данной работы, наличие сосудистых обызвествлений в молочных железах при цифровой маммографии повышает вероятность коронарного кальциноза в 2,9 раз.

При отсутствии сосудистых кальцинатов в молочной железе категория оценки BI-RADS выставляется в соответствии с наличием каких-либо патологических изменений в молочной железе, таких как образования, макро- и микрокальцинаты, не связанные с артериями, участки перестройки структуры и т.д. Заключение протокола и рекомендации основывается на категории оценки BI-RADS, без дополнительных рекомендаций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе, как любых других кальцинатов, относящихся к доброкачественным, позволяет, при отсутствии других патологических изменений, выставить категорию оценки BI-RADS-2. В основе заключения протокола и рекомендаций также должна быть категория оценки BI-RADS. Возможная оптимизация алгоритма обследования женщин, у которых при цифровой маммографии были выявлены кальцинаты в сосудах молочной железы, должна включать, по согласованию с пациенткой, рекомендацию консультации терапевта и, в дальнейшем, возможное назначение дополнительных обследований органов сердечно-сосудистой системы.

Выявление кальцинатов в сосудах молочной железы не исключает стандартную стратификацию риска ССЗ. У женщин с кальцинатами в сосудах молочной железы, но с невысоким риском, можно использовать

дополнительные инструменты оценки риска ССЗ, такие как КИ в коронарных артериях. Таким образом, кальцинаты в сосудах молочной железы, как потенциальный инструмент скрининга, будут использоваться для выявления практически здоровых женщин, потенциально подверженных повышенному риску ССЗ. Независимо от используемой стратегии оценки риска, обнаружение кальцинатов в сосудах молочной железы должно привести к рекомендациям по изменению образа жизни.

Таким образом, в протоколе маммографии сосудистые кальцинаты молочных желез должны быть указаны как возможный маркер ССЗ. В свою очередь врачи клинических специальностей, при наличии этих указаний, должны обсуждать с пациенткой возможности проведения дополнительных методов диагностики ССЗ и модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение), рекомендации по изменению образа жизни (диета, физические упражнения и т.д.).

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Анкета

ФИО	Дата рождения
Рост	Вес
Беременности Роды	Менопауза (нет/да – с какого возраста)
Принимаемые препараты	Курение (сколько лет)
<p>Хронические заболевания:</p> <p>Сахарный диабет (нет/да)</p> <p>Гиперхолестеринемия (нет/да, более 5,2 ммоль/л)</p> <p>Атеросклероз брахиоцефальных артерий (нет/да, стенозы более 50%)</p> <p>Артериальная гипертензия (нет/да, уровень систолического давления больше 140 мм рт.ст.), Указать привычные значения артериального давления _____</p> <p>инфаркт миокарда (нет/да, в каком году),</p> <p>Другие:</p>	
<p>Онкологические заболевания (нет/да, какие)      Химиотерапия/лучевая терапия (нет/да, в каком году)</p> <p>Операции (какие, в каком году)</p>	
<p>Физическая активность:</p> <p>Регулярные физические упражнения (нет/да: сколько часов в неделю)</p> <p>Активный отдых на природе (нет/да, как часто)</p>	<p>Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2**  
**ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ**  
**ПАЦИЕНТА(ТКИ)**

Я \_\_\_\_\_

Подтверждаю, что добровольно участвую в программе исследования, которое включает:

Стандартное цифровое маммографическое исследование.

Исследование кальция в коронарных артериях методом компьютерной томографии (КТ).

Заполнение опросника.

Я согласна предоставить личные данные и данные маммографии, КТ и даю разрешение на их использование с целью научного анализа.

Я понимаю, что могу в любое время и по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании, если я это сделаю, это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я согласна с научной публикацией результатов, полученных на основе анализа всего материала, собранного в рамках вышеупомянутых исследований, с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я информирована, что имею возможность задать любые интересующие меня вопросы относительно проводимых процедур и получить на них исчерпывающие ответы.

Я прочитала написанное выше и согласна принять участие в этом исследовании.

Ф.И.О. пациента

Подпись пациента

Дата

Ф.И.О. врача-исследователя

Подпись врача-исследователя

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова, И.М., Мершина, Е.А., Сеницын В.Е. Роль КТ-коронарографии в диагностике ИБС на амбулаторном этапе // Поликлиника. — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 18–21.
2. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. et al. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2018.
3. Журавлев, К. Н., Стяжкина, О. В., Васильева, Е. Ю., Сеницын, В. Е., Шпектор А.В. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии // Российский кардиологический журнал. — 2019. — №12. — P. 16–21.
4. МУ 2.6.1.2944-11. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований. Методические указания. – Москва, 2020. – 44 p.
5. Струков А.И., Серов В.В. Болезни сердечно-сосудистой системы / Струков, А.И., Серов, В.В. // Патологическая анатомия: Учебник. – Москва, 1995. – P. 688.
6. Abedi M., Moradi M., Adibi A. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT Calcium scoring and coronary CT angiography results // Advanced Biomedical Research. — 2014. — Vol. 3.
7. Abou-Hassan N., Tantisattamo E., D’Orsi E.T., Charles O’Neill W. The clinical significance of medial arterial calcification in end-stage renal disease in women // Kidney International. — 2015. — Vol. 87, № 1. — P. 195–199.
8. Adragao T., Pires A., Lucas C., Negroao A.P. A simple vascular

calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2004. — Vol. 19, № 6. — P. 1480–1488.

9. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Sharma S. et al. Exercise and Coronary Atherosclerosis: Observations, Explanations, Relevance, and Clinical Management // *Circulation*. — 2020. — Vol. 141, № 16. — P. 1338–1350.

10. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1990. — Vol. 15, № 4. — P. 827–832.

11. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease: Figure 1. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2008. — Vol. 3, № 6. — P. 1599–1605.

12. American College of Radiology, D’Orsi C.J. ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary / American College of Radiology, D’Orsi, C.J. – 2013. – 730 p.

13. American Heart Association. Go Red for Women [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.goredforwomen.org/>.

14. Bae M.J., Lee S.Y., Kim Y.J. et al. Association of breast arterial calcifications, metabolic syndrome, and the 10-year coronary heart disease risk: A cross-sectional case-control study // *Journal of Women’s Health*. — 2013. — Vol. 22, № 7. — P. 625–630.

15. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *The Lancet*. — 2010. — P. 1670–1681.

16. Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E. et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2006. — Vol. 47, № 3. — P. S21–S29.

17. Baum J.K., Comstock C.H., Joseph L. Intramammary arterial calcifications associated with diabetes // *Radiology*. — 1980. — Vol. 136, № 1. — P. 61–62.

18. Bear M., Butcher M., Shaughnessy S.G. Oxidized low-density lipoprotein acts synergistically with  $\beta$ -glycerophosphate to induce osteoblast differentiation in primary cultures of vascular smooth muscle cells // *Journal of Cellular Biochemistry*. — 2008. — Vol. 105, № 1. — P. 185–193.

19. Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. et al. American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics 2017 At-a-Glance // *Circulation*. — 2017. — Vol. 135, № 10. — P. e146–e603.

20. Blacher J., Guerin A., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38, № 4. — P. 938–942.

21. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2007. — Vol. 356, № 3. — P. 227–236.

22. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A. et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the canadian national breast screening study // *Journal of the National Cancer Institute*. — 1995. — Vol. 87, № 9. — P. 670–675.

23. Budoff M.J., Nasir K., Katz R. et al. Thoracic aortic calcification and coronary heart disease events: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 215, № 1. — P. 196–202.

24. Bui Q.M., Daniels L.B. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women // *Circulation*. — 2019. — Vol. 139, № 8. — P. 1094–1101.

25. Cainzos-Achirica M., Tota-Maharaj R. Breast arterial calcification for

personalized cardiovascular risk assessment: Where do we stand? // *Atherosclerosis*. — 2017. — Vol. 259. — P. 101–103.

26. Capron L. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. // *British medical journal (Clinical research ed.)*. — 1982. — Vol. 284, № 6330. — P. 1711.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Women and Heart Disease Fact Sheet. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.cdc.gov/dhbsp/data\\_statistics/fact\\_sheets/fs\\_women\\_heart.htm](https://www.cdc.gov/dhbsp/data_statistics/fact_sheets/fs_women_heart.htm).

28. Çetin M., Çetin R., Tamer N., Kelekçi S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2004. — Vol. 18, № 6. — P. 363–366.

29. Chadashvili T., Litmanovich D., Hall F., Slanetz P.J. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? // *European Journal of Radiology*. — 2016. — Vol. 85, № 6. — P. 1121–1124.

30. Cho I.J., Chang H.J., Cho I. et al. Association of thoracic aorta calcium score with exercise blood pressure response and clinical outcomes in elderly individuals: Differential impact of aorta calcification compared with coronary artery calcification // *Journal of the American Heart Association*. — 2016. — Vol. 5, № 4. — P. e003131.

31. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. A prospective study of age at menarche, parity, age at first birth, and coronary heart disease in women // *American Journal of Epidemiology*. — 1987. — Vol. 126, № 5. — P. 861–870.

32. Crystal P., Crystal E., Leor J. et al. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease // *American Journal of Cardiology*. — 2000. — Vol. 86, № 2. — P. 216–217.

33. Crystal P., Zelingher J., Crystal E. Breast arterial calcifications as a cardiovascular risk marker in women // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. — 2004. — Vol. 2, № 5. — P. 753–760.



34. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast // *Journal of Surgical Oncology*. — 1977. — Vol. 9, № 1. — P. 71–85.
35. Dale P.S., Mascarhenas C., Richards M., Mackie G. Mammography as a Screening Tool for Coronary Artery Disease // *Journal of Surgical Research*. — 2008. — Vol. 148, № 1. — P. 1–6.
36. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers // *Clinica Chimica Acta*. — 1985. — Vol. 153, № 1. — P. 9–13.
37. 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 England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 358, № 13. — P. 1336–1345.
38. Duhn V., D’Orsi E.T., Johnson S. et al. Breast arterial calcification: A marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2011. — Vol. 6, № 2. — P. 377–382.
39. Dzaye O., Dudum R., Reiter-Brennan C. et al. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines // *Progress in Cardiovascular Diseases*. — 2019. — Vol. 62, № 5. — P. 423–430.
40. Farzaneh-Far A., Proudfoot D., Shanahan C., Weissberg P.L. Vascular and valvar calcification: Recent advances // *Heart*. — 2001. — Vol. 85, № 1. — P. 13–17.
41. Fitzpatrick P.E., Greehy G., Mooney M.T. et al. Evolution of the National Breast Screening Programme in Ireland: Two-year interval analysis (2004–2013) of BreastCheck // *Journal of Medical Screening*. — 2018. — Vol. 25, № 4. — P. 191–196.
42. Fuster Selva M.J., Orozco Beltrán D., Sáez Castán J., Merino Sánchez J. Association between breast arterial calcifications and degree of control and severity of diabetes // *Medicina Clinica*. — 2004. — Vol. 122, № 9. — P. 329–333.

43. Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines // *Circulation*. — 2014. — Vol. 63, № 25. — P. 2935–2959.

44. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the American College of cardiology foundation/American Heart association task force on practice guidelines // *Circulation*. — 2010. — Vol. 56, № 25. — P. e50–e103.

45. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. 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: A report of the American College of Cardiology Foundation CI // *Circulation*. — 2007. — Vol. 49, № 3. — P. 378–402.

46. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. 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 // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2007. — Vol. 49, № 3. — P. 378–402.

47. Greenland P., Blaha M.J., Budoff M.J. et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Vol. 72, № 4. — P. 434–447.

48. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I. et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 3. — P. 433–438.

49. Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J. et al. Vascular calcification in

patients with Nondialysis CKD over 3 years // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2015. — Vol. 10, № 4. — P. 654–666.

50. Han K.H., O'Neill W.C. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin // *Journal of the American Heart Association*. — 2016. — Vol. 5, № 1. — P. e002665.

51. Hassan N.A., D'Orsi E.T., D'Orsi C.J., Charles O'Neill W. The risk for medial arterial calcification in CKD // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2012. — Vol. 7, № 2. — P. 275–279.

52. Hecht H.S. Coronary Artery Calcium Scanning // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2015. — Vol. 8, № 5. — P. 579–596.

53. Hendriks E.J.E., Jong P.A. De, Graaf Y. van der et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 239, № 1. — P. 11–20.

54. Hendriks E.J.E., Beulens J.W.J., Mali W.P.T.M. et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: The prospect-EPIC cohort // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2015. — Vol. 65, № 8. — P. 859–860.

55. Hendriks E.J.E., Beulens J.W.J., Jong P.A. de et al. Calcification of the splenic, iliac, and breast arteries and risk of all-cause and cardiovascular mortality // *Atherosclerosis*. — 2017. — Vol. 259. — P. 120–127.

56. Henkin Y., Abu-Ful A., Shai I., Crystal P. Lack of Association between Breast Artery Calcification Seen on Mammography and Coronary Artery Disease on Angiography // *Journal of Medical Screening*. — 2003. — Vol. 10, № 3. — P. 139–142.

57. Heseltine T.D., Murray S.W., Ruzsics B., Fisher M. Latest advances in cardiac CT // *European Cardiology Review*. — 2020. — Vol. 15.

58. Horodinschi R.N., Stanescu A.M.A., Bratu O.G. et al. Treatment with statins in elderly patients // *Medicina (Lithuania)*. — 2019. — Vol. 55, № 11. — P. 721.

59. Hughes-Austin J.M., Dominguez A., Allison M.A. et al. Relationship of Coronary Calcium on Standard Chest CT Scans With Mortality // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2016. — Vol. 9, № 2. — P. 152–159.

60. Huxley R.R., Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *The Lancet*. — 2011. — Vol. 378, № 9799. — P. 1297–1305.

61. Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I. et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure // *Journal of Women's Health*. — 2004. — Vol. 13, № 4. — P. 381–389.

62. Iribarren C., Sanchez G., Husson G., Levine-Hall T. Multiethnic Study of Breast Arterial Calcium Gradation and Cardiovascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics // *Annals of Epidemiology*. — 2018. — Vol. 28, № 1. — P. 41–47.

63. Iribarren C., Molloy S. Breast Arterial Calcification: A New Marker of Cardiovascular Risk? // *Current Cardiovascular Risk Reports*. — 2013. — Vol. 7, № 2. — P. 126–135.

64. Jesinger R.A. Breast anatomy for the interventionalist // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. — 2014. — Vol. 17, № 1. — P. 3–9.

65. Jiang X., Clark M., Singh R.K. et al. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: A meta-analysis // *Menopause*. — 2015. — Vol. 22, № 2. — P. 136–143.

66. Jung R.G., Parlow S., Simard T. et al. Clinical features, sex differences and outcomes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries //

Coronary Artery Disease. — 2020. — Vol. 32, № 1. — P. 10–16.

67. Kalia N.K., Miller L.G., Nasir K. et al. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy // *Atherosclerosis*. — 2006. — Vol. 185, № 2. — P. 394–399.

68. Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A. et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. // *Annals of internal medicine*. — 1961. — Vol. 55, № 1. — P. 33–50.

69. Kaptoge S., Angelantonio E. Di, Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9709. — P. 132–140.

70. Kassebaum N.J., Arora M., Barber R.M. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *The Lancet*. — 2016. — Vol. 390, № 10100. — P. 1211–1259.

71. Kataoka M., Warren R., Luben R. et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? // *American Journal of Roentgenology*. — 2006. — Vol. 187, № 1. — P. 73–80.

72. Kauppila L.I., Polak J.F., Cupples L.A. et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: A 25-year follow-up study // *Atherosclerosis*. — 1997. — Vol. 132, № 2. — P. 245–250.

73. Kavousi M., Desai C.S., Ayers C. et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: A meta-analysis // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. — 2016. — Vol. 316,

№ 20. — P. 2126–2134.

74. Kelly B., Scanlan E., McNally S. et al. Breast arterial calcification on screening mammography can predict clinically significant coronary artery disease (CAD) in the BreastCheck screening cohort. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. — 2017. — Vol. 26, № 3. — P. 125.

75. Kelly B.S., Scanlon E., Heneghan H. et al. Breast Arterial Calcification on screening mammography can predict significant Coronary Artery Disease in women // *Clinical Imaging*. — 2018. — Vol. 49. — P. 48–53.

76. Kemmeren J.M., Beijerinck D., Noord P.A.H. Van et al. Breast arterial calcifications: Association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality: Work in progress // *Radiology*. — 1996. — Vol. 201, № 1. — P. 75–78.

77. Kianoush S., Yakoob M.Y., Al-Rifai M. et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) // *Journal of the American Heart Association*. — 2017. — Vol. 6, № 6. — P. e005088.

78. Kim H., Greenberg J.S., Javitt M.C. Residents' teaching files: Breast calcifications due to mönckeberg medial calcific sclerosis // *Radiographics*. — 1999.

79. Kim H.M., Kim D.J., Jung I.H. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Korean adults using the new International Diabetes Federation definition and the new abdominal obesity criteria for the Korean people // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2007. — Vol. 77, № 1. — P. 99–106.

80. Kim J., Budoff M.J., Nasir K. et al. Thoracic aortic calcium, cardiovascular disease events, and all-cause mortality in asymptomatic individuals with zero coronary calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. — 2017. — Vol. 257. — P. 1–8.

81. Lanzer P. [Media calcinosis from the viewpoint of the cardiologist]. //

Zeitschrift fur Kardiologie. — 1998. — Vol. 87, № 12. — P. 928–938.

82. Lanzer P., Boehm M., Sorribas V. et al. Medial vascular calcification revisited: Review and perspectives // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35, № 23. — P. 1515–1525.

83. Lawlor D.A., Emberson J.R., Ebrahim S. et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British women's heart and health study and the British regional heart st // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 9. — P. 1260–1264.

84. Lee C., Dershaw D., Kopans D. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, // *Journal of the American ....* — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 18–27.

85. Lee Y.A., Kang S.G., Song S.W. et al. Association between metabolic syndrome, smoking status and coronary artery calcification // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 3. — P. e0122430.

86. Leinster S.J., Whitehouse G.H. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast // *British Journal of Radiology*. — 1987. — Vol. 60, № 713. — P. 457–458.

87. Li H., Hong S., Qian J. et al. Cross talk between the bone and immune systems: Osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+and CD8+ T cells // *Blood*. — 2010. — Vol. 116, № 2. — P. 210–217.

88. Li Q., Liu S., Myers K.J. et al. Impact of Reconstruction Algorithms and Gender-Associated Anatomy on Coronary Calcium Scoring with CT: An Anthropomorphic Phantom Study // *Academic Radiology*. — 2016. — Vol. 23, № 12. — P. 1470–1479.

89. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

and Vascular Biology. — 2012. — Vol. 32, № 9. — P. 2045–2051.

90. Lindbom A. Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower limb; a roentgenological study // *Acta radiologica. Supplementum.* — 1950. — Vol. 80. — P. 1–80.

91. Loberant N., Salamon V., Carmi N., Chernihovsky A. Prevalence and degree of breast arterial calcifications on mammography: A cross-sectional analysis // *Journal of Clinical Imaging Science.* — 2013. — Vol. 3.

92. Lomashvili K.A., Wang X., Wallin R., O'Neill C. Matrix gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification // *Journal of Biological Chemistry.* — 2011. — Vol. 286, № 33. — P. 28715–28722.

93. Maas A.H.E.M., Schouw Y.T. van der, Atsma F. et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different // *European Journal of Radiology.* — 2007. — Vol. 63, № 3. — P. 396–400.

94. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective // *The Lancet.* — 2014. — Vol. 383, № 9921. — P. 999–1008.

95. Maimone S., McDonough M.D., Hines S.L. Breast Density Reporting Laws and Supplemental Screening—A Survey of Referring Providers' Experiences and Understanding // *Current Problems in Diagnostic Radiology.* — 2017. — Vol. 46, № 2. — P. 105–109.

96. Manolio T.A., Arnold A.M., Post W. et al. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 197, № 1. — P. 132–138.

97. Manzoor S., Ahmed S., Ali A. et al. Progression of Medial Arterial Calcification in CKD // *Kidney International Reports.* — 2018. — Vol. 3, № 6. —



P. 1328–1335.

98. Margolies L., Salvatore M., Hecht H.S. et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2016. — Vol. 9, № 4. — P. 350–360.

99. Margolies L.R., Yip R., Hwang E. et al. Breast arterial calcification in the mammogram report: The patient perspective // *American Journal of Roentgenology*. — 2019. — Vol. 212, № 1. — P. 209–214.

100. Matsumura M.E., Maksimik C., Martinez M.W. et al. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study // *Vasa*. — 2013. — Vol. 42, № 6. — P. 429–433.

101. McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M. et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Stud // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2015. — Vol. 66, № 15. — P. 1643–1653.

102. McDonnell L.A., Pipe A.L., Westcott C. et al. Perceived vs actual knowledge and risk of heart disease in women: Findings from a Canadian survey on heart health awareness, attitudes, and lifestyle // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2014. — Vol. 30, № 7. — P. 827–834.

103. McEvoy J.W., Blaha M.J., Defilippis A.P. et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Infcinical Atherosclerosis from the Multiethnic Study of Atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2015. — Vol. 35, № 3. — P. 700–709.

104. Mendonça R.M., Araruna A.L., Alves F. V. et al. Role of breast vascular calcification in predicting cardiovascular risk // *International Journal of*

Gynecology and Obstetrics. — 2019. — Vol. 144, № 2. — P. 232–233.

105. Merghani A., Maestrini V., Rosmini S. et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes with a Low Atherosclerotic Risk Profile // *Circulation*. — 2017. — Vol. 136, № 2. — P. 126–137.

106. Micheletti R.G., Fishbein G.A., Currier J.S., Fishbein M.C. Mönckeberg sclerosis revisited: A clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. — 2008. — Vol. 132, № 31. — P. 43–47.

107. Mosca L., Linfante A.H., Benjamin E.J. et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 4. — P. 499–510.

108. Mostafavi L., Marfori W., Arellano C. et al. Prevalence of Coronary Artery Disease Evaluated by Coronary CT Angiography in Women with Mammographically Detected Breast Arterial Calcifications // *PLOS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 4. — P. e0122289.

109. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Risk Score Calculator [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>.

110. Nakanishi R., Baskaran L., Gransar H. et al. Relationship of Hypertension to Coronary Atherosclerosis and Cardiac Events in Patients with Coronary Computed Tomographic Angiography // *Hypertension*. — 2017. — Vol. 70, № 22. — P. 293–299.

111. Nasir K., McEvoy J.W. Recognizing Breast Arterial Calcification as Atherosclerotic CVD Risk Equivalent from Evidence to Action / Nasir, K., McEvoy, J.W. — 2016.

112. Nelson H.D., Cantor A., Humphrey L. et al. Evidence Synthesis Number

124 Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation // Evidence Syntheses. — 2016. — Vol. 151, № 10. — P. 727–737.

113. Newallo D., Meinel F.G., Schoepf U.J. et al. Mammographic detection of breast arterial calcification as an independent predictor of coronary atherosclerotic disease in a single ethnic cohort of African American women // Atherosclerosis. — 2015. — Vol. 242, № 1. — P. 218–221.

114. Noord P.A.H. Van, Beijerinck D., Kemmeren J.M., Graaf Y. Van Der. Mammograms may convey more than breast cancer risk: Breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort // European Journal of Cancer Prevention. — 1996. — Vol. 5, № 6. — P. 483–487.

115. O'Neill W.C., Adams A.L. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: Absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation // Kidney International. — 2013. — Vol. 85, № 3. — P. 668–676.

116. Obaid D.R., Calvert P.A., Gopalan D. et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: Assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology // Circulation: Cardiovascular Imaging. — 2013. — Vol. 6, № 5. — P. 655–664.

117. Pandey A.K., Blaha M.J., Sharma K. et al. Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. — 2014. — Vol. 232, № 2. — P. 369–376.

118. Paraskevas K.I., Geroulakos G., Veith F.J., Mikhailidis D.P. Multifocal arterial disease // Current Opinion in Cardiology. — 2020. — P. 1.

119. Parikh N.I., Cnattingius S., Dickman P.W. et al. Parity and risk of later-

life maternal cardiovascular disease // *American Heart Journal*. — 2010. — Vol. 159, № 2. — P. 215–221.

120. Penugonda N., Billecke S.S., Yerkey M.W. et al. Usefulness of Breast Arterial Calcium Detected on Mammography for Predicting Coronary Artery Disease or Cardiovascular Events in Women With Angina Pectoris and/or Positive Stress Tests // *The American Journal of Cardiology*. — 2010. — Vol. 105, № 3. — P. 359–361.

121. Peters S.A.E., Ruijter H.M. Den, Bots M.L., Moons K.G.M. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review // *Heart*. — 2012. — Vol. 98, № 3. — P. 177–184.

122. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 23, № 11. — P. NP1–NP96.

123. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. — 2010. — Vol. 303, № 16. — P. 1610–1616.

124. Polonsky T.S., Greenland P. Breast Arterial Calcification: Expanding the Reach of Cardiovascular Prevention // *Circulation*. — 2017. — Vol. 135, № 6. — P. 499–501.

125. Post W., Bielak L.F., Ryan K.A. et al. Determinants of coronary artery and aortic calcification in the old order Amish // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 6. — P. 717.

126. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2000. — Vol. 71, № 5. — P. 1312S–1316S.

127. Proudfoot D., Shanahan C.M. Biology of Calcification in Vascular Cells: Intima versus Media // *Herz*. — 2001. — Vol. 26, № 4. — P. 245–251.

128. Quispe R., Al-Rifai M., Carlo P.A. Di et al. Breast Arterial Calcium: A Game Changer in Women's Cardiovascular Health? // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2019. — Vol. 12, № 12. — P. 2538–2548.

129. Rafeh N.A., Castellanos M.R., Khoueiry G. et al. Association between coronary artery disease diagnosed by coronary angiography and breast arterial calcifications on mammography: Meta-analysis of the data // *Journal of Women's Health*. — 2012. — Vol. 21, № 10. — P. 1053–1058.

130. Ram K.T., Bobby P., Hailpern S.M. et al. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2008. — Vol. 198, № 3. — P. 268.

131. Reddy J., Son H., Smith S.J. et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women // *Annals of Epidemiology*. — 2005. — Vol. 15, № 5. — P. 344–350.

132. Reddy J., Bilezikian J.P., Smith S.J., Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 208–211.

133. Ridker P.M., Cook N.R. The Pooled Cohort Equations 3 Years On // *Circulation*. — 2016. — Vol. 134, № 23. — P. 1789–1791.

134. Ripa R.S., Kjaer A., Hesse B. Non-invasive imaging for subclinical coronary atherosclerosis in patients with peripheral artery disease // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2014. — Vol. 16, № 6. — P. 415.

135. Rodrigues-Duarte H., Nijnatten T.J.A. van, Khoury T. et al. Does every woman presenting with malignant calcifications require a post lumpectomy mammogram? // *Breast Cancer Research and Treatment*. — 2019. — Vol. 176,

№ 2. — P. 401–406.

136. Rotter M.A., Schnatz P.F., Currier A.A., O’Sullivan D.M. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease // *Menopause*. — 2008. — Vol. 15, № 2. — P. 276–281.

137. Rozanski A., Gransar H., Shaw L.J. et al. Impact of Coronary Artery Calcium Scanning on Coronary Risk Factors and Downstream Testing // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — Vol. 57, № 15. — P. 1622–1632.

138. Ružičić D., Dobrić M., Vuković M. et al. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography // *Clinical Radiology*. — 2018. — Vol. 73, № 5. — P. 454–459.

139. Sandfort V., Bluemke D.A. CT calcium scoring. History, current status and outlook // *Diagnostic and Interventional Imaging*. — 2017. — Vol. 98, № 1. — P. 3–10.

140. Sanghavi M., Kulinski J., Ayers C.R. et al. Association between number of live births and markers of subclinical atherosclerosis: The Dallas Heart Study // *European Journal of Preventive Cardiology*. — 2016. — Vol. 23, № 4. — P. 391–399.

141. Schnatz P.F., Rotter M.A., Hadley S. et al. Hormonal therapy is associated with a lower prevalence of breast arterial calcification on mammography // *Maturitas*. — 2007. — Vol. 57, № 2. — P. 154–160.

142. Schnatz P.F., Marakovits K.A., O’Sullivan D.M. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease // *Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 117, № 2. — P. 233–241.

143. Schwarz E.B., Ray R.M., Stuebe A.M. et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — Vol. 113, № 5. — P. 974.

144. Schwarz E.B., McClure C.K., Tepper P.G. et al. Lactation and maternal measures of subclinical cardiovascular disease // *Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 115, № 1. — P. 41.

145. Sedighi N., Radmard A.R., Radmehr A. et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: Focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall // *European Journal of Radiology*. — 2011. — Vol. 79, № 2. — P. 250–256.

146. Shah N., Chainani V., Delafontaine P. et al. Mammographically detectable breast arterial calcification and atherosclerosis // *Cardiology in Review*. — 2014. — Vol. 22, № 2. — P. 69.

147. Shah N., Chainani V., Delafontaine P. et al. Mammographically detectable breast arterial calcification and atherosclerosis // *Cardiology in Review*. — 2014. — Vol. 22, № 2. — P. 69.

148. Shanahan C.M., Cary N.R.B., Salisbury J.R. et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 21. — P. 2168–2176.

149. Shaw C.C., Wang T.P., King J.L. et al. Computed radiography versus screen-film mammography in detection of simulated microcalcifications: A receiver operating characteristic study based on phantom images // *Academic Radiology*. — 1998. — Vol. 5, № 3. — P. 173–180.

150. Solberg L.A., Strong J.P. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies // *Arteriosclerosis*. — 1983. — Vol. 3, № 3. — P. 187–198.

151. Soylu A.İ., Soylu K., Aydin R. et al. Calcification of breast artery as detected by mammography: Association with coronarand aortic calcification // *Turkish Journal of Medical Sciences*. — 2019. — Vol. 49, № 1. — P. 190–197.

152. Sternfeld B., Dugan S. Physical Activity and Health During the Menopausal Transition // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. — 2011. — Vol. 38, № 3. — P. 537–566.

153. Tamosiunas A., Radisauskas R., Klumbiene J. et al. The prognostic value of family history for the estimation of cardiovascular mortality risk in men: Results from a long-term cohort study in Lithuania // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 12. — P. e0143839.

154. Tan H., Zhang H., Lei Z. et al. Radiological and clinical findings in sclerosing adenosis of the breast // *Medicine*. — 2019. — Vol. 98, № 39. — P. e17061.

155. Tantisattamo E., Han K.H., Charles O'Neill W. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2015. — Vol. 35, № 1. — P. 237–242.

156. Taşkin F., Akdilli A., Karaman C. et al. Mammographically detected breast arterial calcifications: Indicators for arteriosclerotic diseases? // *European Journal of Radiology*. — 2006. — Vol. 60, № 2. — P. 250–255.

157. Taylor A.J., Cerqueira M., Hodgson J.M.B. et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2010. — Vol. 56, № 22. — P. 1864–1894.

158. 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 // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2005. — Vol. 46, № 5. — P. 807–814.

159. Tintut Y., Parhami F., Tsingotjidou A. et al. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFκB ligand (RANKL)-dependent osteoclastic



potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway // *Journal of Biological Chemistry*. — 2002. — Vol. 277, № 16. — P. 14221–14226.

160. Tintut Y., Morony S., Demer L.L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. e6–e10.

161. Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. // *Nephron. Clinical practice*. — 2003. — Vol. 93, № 4. — P. c124–c130.

162. Topal U., Kaderli A., Topal N.B. et al. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease // *European Journal of Radiology*. — 2007. — Vol. 63, № 3. — P. 391–395.

163. Trion A., Laarse A. Van Der. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis // *American Heart Journal*. — 2004. — Vol. 147, № 5. — P. 808–814.

164. Tyson K.L., Reynolds J.L., McNair R. et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2003. — Vol. 23, № 3. — P. 489–495.

165. Velzen S.G.M. van, Lessmann N., Velthuis B.K. et al. Deep learning for automatic calcium scoring in CT: Validation using multiple cardiac CT and chest CT protocols // *Radiology*. — 2020. — Vol. 295, № 1. — P. 66–79.

166. Villegas R., Gao Y.T., Yang G. et al. Duration of breast-feeding and the incidence of type 2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51, № 32. — P. 258–266.

167. Virchow R. Die Cellularpathologie [Zellularpathologie] in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre: 20 Vorlesungen, geh. während d. Monate Febr., März u. April 1858 im Patholog. Inst. zu Berlin. Mit e. Vorw. von Heinz Goerke / Virchow, R. — 1966.

168. Wallin R., Wajih N., Todd Greenwood G., Sane D.C. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy // *Medicinal Research Reviews*. — 2001. — Vol. 21, № 4. — P. 274–301.

169. Wang C.C.L., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations // *Circulation*. — 2014. — Vol. 133, № 24. — P. 2459.

170. Wilson P.W.F., D’Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97, № 18. — P. 1837–1847.

171. Wong N.D., Gransar H., Shaw L. et al. Thoracic Aortic Calcium Versus Coronary Artery Calcium for the Prediction of Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease Events // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2009. — Vol. 2, № 3. — P. 319–326.

172. World Health Organization. Breast cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.

173. World Health Organization. Global Health Estimates 2018: Disease burden by Cause, Sex, by Country and Region, 2000-2016. // World Health Organization. — 2018.

174. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global recommendations on physical activity for health / World Health Organization. – 2010.

175. Yalçın Şafak K., Eratalay A., Dülger İliş E. et al. The relationship of breast arterial calcification detected in mammographic examinations with cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, parity, and breastfeeding //

Turkish Journal of Medical Sciences. — 2016. — Vol. 46, № 3. — P. 641–645.

176. Yeboah J., Young R., McClelland R.L. et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment // Journal of the American College of Cardiology. — 2016. — Vol. 67, № 2. — P. 139–147.

177. Yildiz A., Yildiz S., Toprak H., Kocas C. Correlation between breast arterial calcification and the 10-year fatal cardiovascular risk by means of the SCORE risk system // Pakistan Journal of Medical Sciences. — 2018. — Vol. 34, № 6. — P. 1341.

178. Yildiz S., Toprak H., Aydin S. et al. The association of breast arterial calcification and metabolic syndrome // Clinics. — 2014. — Vol. 69, № 12. — P. 841–846.

179. Yoon Y.E., Kim K.M., Han J.S. et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women // JACC: Cardiovascular Imaging. — 2019. — Vol. 12, № 7. — P. 1202–1211.

180. Zgheib M.H., Buchbinder S.S., Abi Rafeh N. et al. Breast Arterial Calcifications on Mammograms Do Not Predict Coronary Heart Disease at Coronary Angiography // Radiology. — 2010. — Vol. 254, № 2. — P. 367–373.

181. Zuin M., Rigatelli G., Scaranello F. et al. Breast arterial calcifications on mammography and coronary artery disease: A new screening tool for cardiovascular disease? // International Journal of Cardiology. — 2016. — Vol. 220. — P. 310–311.