

Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска.

Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Елена Викторовна Бочкарева^{1*}, Ирина Витальевна Ким¹,
Екатерина Кронидовна Бутина¹, Игорь Дмитриевич Стулин²,
Сергей Александрович Труханов², Борис Александрович Руденко¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Перспективы использования кальциноза артерий молочной железы (кальциноза маммарных артерий, КМА), легко выявляемого при маммографии, для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска в женской популяции вызывают все более растущий интерес. Целью 2-й части обзора является анализ современной литературы, посвященной связи КМА с распространенностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие КМА на маммограммах ассоциируется с более высокой вероятностью инфаркта миокарда, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и ССЗ, а также 3,5-кратным увеличением риска ИБС и 5-летнего инцидента коронарных событий ($p=0,003$). Женщины с КМА имеют более высокую вероятность ангиографически доказанной ИБС, чем женщины без КМА ($p<0,001$). КМА тяжелой степени имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкие формы кальциноза. Показана связь КМА с цереброваскулярными заболеваниями и 1,4-кратным увеличением риска ишемического инсульта ($p=0,004$), атероматозом сонных артерий и увеличением толщины комплекса интима-медиа. КМА ассоциируется с атеросклеротическим поражением периферических артерий и снижением величины лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$ ($p=0,048$). У женщин с хронической болезнью почек наличие КМА свидетельствует об увеличении в 4,5 раза риска осложнений, связанных с нарушением кровотока в периферических артериях. Показано, что добавление КМА к общепринятым (стандартным) алгоритмам оценки сосудистого риска Framingham Risk Score и Pooled Cohort Equation статистически значительно повышает точность прогнозирования ИБС ($p=0,02$ и $p=0,010$, соответственно). Определение КМА в процессе маммографического скрининга является новым, перспективным направлением исследований в области кардиоваскулярной профилактики у женщин, и открывает новые возможности для выявления групп лиц с субклиническими формами ССЗ и высоким сосудистым риском.

Ключевые слова: кальциноз, артерии молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, маммография.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д., Труханов С.А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):424-430. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430

Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases

Elena V. Bochkareva^{1*}, Irina V. Kim¹, Ekaterina K. Butina¹, Igor D. Stulin², Sergey A. Trukhanov², Boris A. Rudenko¹, Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

³ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Prospects for the use of mammographic detection of breast arterial calcification (BAC) to improve the stratification of cardiovascular risk in the female population are of increasing interest. The purpose of the 2 part of the review is the analysis of modern literature on the relationship of the BAC with the prevalence and mortality from cardiovascular diseases (CVD). The presence of BAC on mammograms is associated with a higher likelihood of myocardial infarction, death from coronary heart disease (CHD) and CVD, as well as a 3.5-fold increase in the risk of CHD and a 5-year coronary incident ($p=0.003$). Women with BAC have a higher likelihood of coronary artery disease detected during angiography than women without BAC ($p<0.001$). Severe BAC has a stronger association with CVD than mild calcification. The association of BAC with cerebrovascular diseases and a 1.4-fold increase in the risk of ischemic stroke ($p=0.004$), atheromatosis of the carotid arteries and an increase in the thickness of the intima-media complex is shown. BAC is associated with atherosclerotic lesions of peripheral arteries and a decrease in the ankle-brachial index <0.9 ($p=0.048$). In women with chronic kidney disease, the presence of BAC indicates a 4.5-fold increase in the risk of complications associated with impaired blood flow in peripheral arteries. It is shown that the addition of BAC to the generally accepted (standard) vascular risk assessment algorithms Framingham Risk Score and Pooled Cohort Equation significantly increases the accuracy of prediction of CHD ($p=0.02$ and $p=0.010$, respectively). The detection of BAC on mammographic screening is a new promising direction for cardiovascular prophylaxis in women and opens up new opportunities for identifying groups of people with subclinical forms of CVD and high cardiovascular risk.

Keywords: calcification, breast arteries, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, mammography.

For citation: Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S. A., Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):424-430. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ebochkareva@gnicpm.ru

Received / Поступила: 15.04.2019

Accepted / Принята в печать: 07.05.2019

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения Российской Федерации и в мире [1-3]. Принимая во внимание рост продолжительности жизни, прежде всего, женской популяции, в перспективе следует ожидать дальнейшего возрастания бремени ССЗ, что является серьезной медико-социальной проблемой и требует разработки новых эффективных стратегий первичной профилактики.

В клинической практике выявление групп лиц с высокой вероятностью сердечно-сосудистых событий и требующих активного профилактического вмешательства основано на прогностических шкалах риска, разработанных с учетом хорошо известных, традиционных факторов, влияющих на развитие ССЗ. Вместе с тем в женской популяции вероятность ССЗ зачастую недооценивается, значительная часть неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдается в группах с низким 10-летним сосудистым риском <7,5% по Framingham Risk Score, что указывает на необходимость поиска новых маркеров, позволяющих улучшить стратификацию риска и выявление субклинических форм патологии [4-5].

Кальциноз артерий молочной железы (кальциноз маммарных артерий, КМА) представляет собой форму кальциноза Менкеберга, локализованного в медиальной оболочке сосудов, в отличие от кальциноза интимы, связанного с атеросклеротическим процессом и формированием липидной бляшки. КМА легко выявляется в процессе маммографического скрининга и рассматривается специалистами-онкологами в качестве доброкачественной находки. Частота КМА увеличивается с возрастом, однако данный феномен не является атрибутом «здорового старения» и ассоциируется с рядом состояний, имеющих патогенетическую связь с ССЗ.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы по КМА и его связи с сердечно-сосудистым риском. В 1-й части обзора были представлены данные о патоморфологии, рентгенологической картине, способах количественной оценки КМА, распространенности и факторах, способствующих его возникновению [6]. Показано, что обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с гиперлипидемией, диабетом, хронической болезнью почек, коронарным кальцием, количеством рожденных детей, лактацией, менопаузой, снижением костной массы.

Вместе с тем отсутствует связь КМА с такими факторами риска, как курение, избыточная масса тела и ожирение, нет убедительно доказанной связи с гипертонией, что указывает на вовлеченность данного феномена в патофизиологические механизмы развития ССЗ, отличные от атеросклеротического процесса.

Во 2-й части обзора представлены данные о взаимосвязи КМА и ССЗ и перспективах использования данного показателя в качестве маркера сердечно-сосудистого риска.

Связь КМА с распространенностью и смертностью от ССЗ

Результаты целого ряда исследований, выполненных в открытой популяции, согласованно свидетельствуют о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин с КМА. Основным ограничением большинства подобных исследований является оценка конечных точек на основании опросников, то есть, получение информации о наличии заболеваний, факторах риска, деталях анамнеза со слов пациента. Преимущество этих исследований заключается в большой численности обследованных групп женщин и длительном периоде наблюдения, в течение которого оценивались сердечно-сосудистые события.

В крупном когортном исследовании 12084 женщин, принимавших участие в программе популяционного скрининга рака молочной железы (DOM Project) с длительностью наблюдения 16-19 лет, было установлено, что наличие КМА ассоциируется с более высокой вероятностью инфаркта миокарда (отношение шансов [ОШ] 1,8; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,1-2,9) и смерти от ССЗ (ОШ 1,35; 95%ДИ 1,07-1,70) по сравнению с отсутствием КМА [7-8]. Значение ОШ существенно не изменялось при внесении поправок на возраст, факторы риска ССЗ и наличие родов в анамнезе.

В другом когортном исследовании 12761 женщины с периодом наблюдения 24,8 года получены сопоставимые результаты. При наличии КМА наблюдалось 1,32-кратное увеличение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) (95%ДИ 1,08-1,60) и 1,52-кратное увеличение частоты сердечной недостаточности (95%ДИ 1,18-1,98) с поправкой на факторы риска, возраст и количество родов [9].

Значительно более сильная взаимосвязь КМА и ССЗ показана в 5-летнем проспективном исследовании

1454 женщин, где присутствие КМА на маммограммах было связано с возрастанием риска ИБС в 3,5 раза (ОШ 3,54; 95%ДИ 2,28-5,50) [10]. С прогностической точки зрения особый интерес представляла подгруппа женщин, не имевших ИБС при исходном обследовании, у которых 5-летний инцидент коронарных событий при наличии КМА был статистически значимо выше, чем при его отсутствии, и составлял 6,3% против 2,3%, соответственно ($p=0,003$). При этом связь 5-летнего инцидента ИБС с КМА была более сильной, чем с гипертонией, гиперхолестеринемией и наследственностью. Результаты этого, часто цитируемого исследования, служат, по мнению многих авторов, веским аргументом, подтверждающим значимость КМА как предиктора сердечно-сосудистых осложнений.

КМА тяжелой степени имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкие формы кальциноза. В серии исследований по типу случай-контроль, выполненных в рамках крупного проекта Prospect-EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) и объединяющих суммарно 1540 женщин со сроком наблюдения 13,2 лет, наличие КМА ($KMA > 0$) ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 1,44 раза ($p=0,036$), а тяжелой степени КМА – в 3,4 раза ($p < 0,001$) [11].

КМА и ангиографически доказанная ИБС

В наиболее ранних работах оценивалась связь КМА с коронарной патологией, верифицированной с помощью коронарографии. Все исследования одномоментные, существенно различались по числу наблюдений – от 55 до 1919 человек, и частоте КМА в обследованных когортах женщин – от 14% до 60,6%. В большинстве работ показана статистически значимая связь между КМА и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. По данным различных исследований ОШ для наличия ангиографически доказанной ИБС у женщин с КМА по сравнению с женщинами без КМА варьировало в диапазоне от 2,11 (95%ДИ 1,22-3,66) до 6,32 (95%ДИ 1,61-24,79) [12-13]. В одном из наиболее крупных исследований ($n=1919$) ОШ составляло 2,29 (95%ДИ 1,40-3,74; $p < 0,0001$) [14].

По данным мета-анализа 10 одномоментных исследований с общим числом наблюдений 3952 человек женщины с КМА имели значительно более высокую вероятность наличия ИБС, верифицированной с помощью коронарографии, чем женщины без КМА (ОШ 3,86; 95%ДИ 3,25-4,59; $p < 0,001$) [15].

В группе из 102 женщин в возрасте > 45 лет проведено сопоставление степени поражения коронарного русла, оцениваемой по SYNTAX score, и тяжести КМА по 4-х балльной шкале [16]. Отмечено, что высокие значения показателя SYNTAX score > 22 ассоциировались с большей степенью тяжести КМА ($p < 0,001$). При значениях SYNTAX score > 22 также наблюдалась

и более высокая частота КМА как такового ($KMA > 0$), чем при SYNTAX score ≤ 22 – 83,8% против 23,5%, соответственно ($p < 0,001$).

В более поздних исследованиях для верификации ИБС применялись неинвазивные визуализирующие методики – коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТА) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с оценкой коронарного кальция (данные о связи КМА с коронарным кальцием представлены в 1-й части обзора). В наиболее крупном одномоментном исследовании, включающем 2100 асимптомных женщин без установленного диагноза ИБС, наличие КМА по данным ККТА ассоциировалось с 3-х кратным увеличением частоты обнаружения коронарных атеросклеротических бляшек (ОШ 3,02; 95%ДИ 2,19-4,18; $p < 0,001$) [17]. При увеличении степени тяжести КМА повышалась его прогностическая значимость. В подгруппе женщин с наиболее высоким индексом КМА 7-12 по 12-балльной шкале, ОШ для наличия ИБС было выше, чем в целом по группе, и составляло 4,15 (95%ДИ 2,44-7,07; $p < 0,001$).

В недавно опубликованном обзоре литературы суммированы данные 18 исследований по сопоставлению КМА с наличием ИБС, при этом в 8 исследованиях для верификации коронарной патологии применялась коронарография, в 6 – ККТА, и в 4 – МСКТ [18]. Статистически значимая положительная связь между КМА и ИБС была найдена в 14 исследованиях, в 4-х, имеющих небольшое число наблюдений, данная ассоциация отсутствовала, и прогностическая значимость КМА ставится под сомнение [19-22]. Тем не менее, авторы обзора, анализируя весь представленный материал, делают заключение, что использование маммографического скрининга является целесообразным и полезным для выявления асимптомных женщин с субклинической ИБС.

КМА и цереброваскулярные заболевания

В большинстве исследований, касающихся связи КМА с инсультом, данное заболевание рассматривалось в качестве одного из компонентов первичной комбинированной конечной точки (например, ИБС+инсульт), либо как вторичная конечная точка. Наиболее часто о наличии перенесенного инсульта судили на основании опроса пациента, реже – по данным медицинской документации [9, 14, 23]. Известно лишь одно исследование, которое изначально было спланировано для изучения связи КМА с инсультом как первичной конечной точкой, подтвержденной выписками из стационара и свидетельствами о регистрации смерти с указанием кода заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) [9]. Исследование включало большую когорту из 12761 женщин 40-79 лет, прошедших первоначальное обследование в 1968-1973 гг. и на-

ходившихся под наблюдением до 2001 г. По данным многофакторного анализа у женщин с КМА имелось 1,41-кратное увеличение риска ишемического инсульта ($p=0,004$), а также тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта в 1,54 раза и транзиторной ишемической атаки в 1,42 раза [9].

В крупном проспективном когортном исследовании, включающем 1540 женщин, 5-летний инцидент впервые перенесенного инсульта составлял 58,3% и 13,3% ($p<0,001$) в подгруппах с наличием и отсутствием КМА, соответственно [10]. Оценивая результаты исследования, авторы делают особый акцент на возможной предрасположенности лиц с КМА к системному прогрессирующему сосудистой патологии.

В литературе имеется только одно исследование по сопоставлению КМА с наличием цереброваскулярной патологии, объективно подтвержденной с помощью магнитно-резонансной томографии [24]. Определялось наличие микрососудистых ишемических изменений в виде участков повышенной интенсивности в белом веществе и перивентрикулярной зоне, свидетельствующих о сосудистой патологии головного мозга и являющихся предшественниками инсульта. У 168 женщин 40-78 лет была выявлена сильная корреляция между наличием КМА и указанными зонами повышенной интенсивности, ОШ для участков белого вещества составляло 6,86 (95%ДИ 1,83-25,7; $p=0,004$), для перивентрикулярных областей – 9,04 (95%ДИ 1,2-68,3; $p=0,033$). Результаты этого исследования свидетельствуют о целесообразности использования КМА в качестве маркера риска развития инсульта.

В исследовании, включающем небольшую по численности группу из 80 женщин 39-86 лет, показано, что у женщин с КМА атеросклеротические бляшки сонных артерий, по данным доплерографии, встречаются в 57% случаев, при отсутствии КМА – в 24% случаев. В данной работе особый интерес представляла подгруппа женщин с умеренной степенью тяжести КМА, которая характеризовалась как наибольшей частотой выявления каротидных атером, так и значительным преобладанием среди них гомогенных липидных анэхогенных бляшек, которые, как известно, предрасположены к развитию атеротромботических осложнений [25].

Наличие КМА ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), до недавнего времени рассматривавшегося в качестве маркера атеросклеротического процесса. Женщины с наличием КМА имеют большую величину показателя ТКИМ, чем женщины без КМА – $0,81\pm 0,2$ мм и $0,69\pm 0,2$ мм, соответственно ($p<0,001$) [26].

Таким образом, КМА имеет несомненную связь с цереброваскулярной патологией, в частности, с увеличением частоты развития инсульта, микрососуди-

стыми изменениями ишемического типа в веществе головного мозга, атеросклеротическими бляшками в сонных артериях и увеличением ТКИМ. Принимая во внимание увеличение риска инсульта у женщин старше 50 лет, а также распространенности КМА в тот же возрастной период, можно полагать, что определение кальциноза артерий в процессе маммографического онко-скрининга может принести существенную дополнительную пользу в плане выявления групп женщин, нуждающихся в профилактике нарушений мозгового кровообращения [27].

КМА и заболевания периферических артерий

КМА является формой склеротического поражения медиальной оболочки артерий и может рассматриваться как проявление общей тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях и увеличению артериальной жесткости, вносящей существенный вклад в развитие ССЗ.

Несмотря на это, к настоящему времени имеется лишь 1 исследование, посвященное связи КМА с величиной лодыжечно-плечевого индекса [28]. В когорте из 203 женщин без ССЗ выявлена независимая от других факторов риска связь КМА с лодыжечно-плечевым индексом $<0,9$ ($p=0,048$), свидетельствующем об атеросклеротическом поражении периферических артерий.

У женщин с тяжелой стадией хронической болезни почек наличие КМА сопровождалось значительным увеличением риска осложнений, связанных с нарушением кровотока в периферических артериях (ОШ 4,56; 95%ДИ 1,20-17,3) при среднем сроке наблюдения 4,1 года [29]. Авторы исследования рекомендуют определять наличие КМА на маммограммах у женщин с хронической болезнью почек с целью выявления риска развития такого серьезного осложнения, как ишемия нижних конечностей, которая может потребовать ампутации или реваскуляризации.

Чувствительность, специфичность, предсказательная значимость КМА

Сведения о предсказательной значимости КМА приводятся лишь в небольшом числе публикаций, и они весьма неоднородны. По данным систематического обзора КМА в целом имеет достаточно низкую чувствительность и высокую специфичность, достигающую 97%, в отношении ИБС, ее конечных точек и поражения периферических артерий [30]. В то же время в исследованиях «случай-контроль» наблюдается более высокая чувствительность и положительная прогностическая значимость КМА в отношении ангиографически доказанной ИБС, что, возможно, связано с изначально более высоким сосудистым риском у женщин, направляемых на коронарографию.

Вместе с тем по данным целого ряда исследований КМА имеет достаточно высокую информативность в отношении коронарного кальция – признанного маркера субклинической формы ИБС. По данным обзора чувствительность КМА в отношении наличия коронарного кальция при компьютерной томографии грудной клетки составляет от 42 до 91%, специфичность – от 54 до 94%, точность – от 54 до 88% [31].

Добавление КМА к общепринятым (стандартным) алгоритмам оценки сосудистого риска Framingham Risk Score и Pooled Cohort Equation статистически значимо повышает точность прогнозирования ИБС ($p=0,02$ и $p=0,010$, соответственно), что свидетельствует о перспективах использования КМА для улучшения стратификации риска у женщин, и требует дальнейшего изучения [17, 32].

Маммографический скрининг в российском здравоохранении и за рубежом

Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения Российской Федерации и в мире [33, 34]. За последние годы достигнуто существенное снижение смертности от рака молочной железы за счет выявления более ранних форм заболевания, в том числе, благодаря маммографии, которую ежегодно в разных странах проходят десятки миллионов женщин [35].

В российском здравоохранении маммография входит в программу диспансеризации и других видов массового профилактического обследования населения (табл. 1). Рекомендованный в нашей стране возраст начала регулярного маммографического обследования и его периодичность в целом соответствует зарубежным стандартам [31].

С учетом возрастной структуры женского населения Российской Федерации [39] маммографический скрининг в рамках диспансеризации должны ежегодно проходить не менее 5 млн женщин ≥ 55 лет, среди которых наблюдается не только существенное повышение заболеваемости раком молочной железы с уве-

личением возраста, но также возрастание риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и увеличение распространенности КМА.

Обсуждение

Перспективы использования маммографического скрининга для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска в женской популяции вызывают за рубежом все более растущий интерес. К настоящему времени накоплен большой фактический материал, подтверждающий связь КМА с развитием ИБС, инсульта, сердечной недостаточности, заболеваниями периферических артерий и смертностью от ССЗ. Вместе с тем до настоящего времени нет полного единства мнений в отношении места КМА в ряду индикаторов коронарного и сосудистого риска, оценка данного показателя не предусмотрена международными руководствами и рекомендациями по диагностике и лечению ССЗ.

Разногласия в оценках обусловлены, прежде всего, отсутствием достаточно большого числа проспективных исследований, в которых оценка КМА являлась бы изначально запланированной конечной точкой. Большинство известных в настоящее время крупных долгосрочных (продольных, лонгитудинальных) исследований основаны, по сути, на ретроспективном анализе клинических баз данных, содержащих информацию о здоровье пациента в течение длительного периода после проведенной маммографии, что позволяет сопоставить исходы заболевания с наличием КМА [7-9].

Другая причина разногласий состоит в том, что КМА оценивается как на аналоговых (пленочных), так и на цифровых маммограммах, которые имеют разную чувствительность в отношении сосудистого кальциноза. В связи с этим нет унифицированных критериев для оценки степени тяжести КМА, и наиболее часто используются полуколичественные показатели, которые недостаточно хорошо воспроизводимы.

Нельзя не учитывать также наличие существенных расовых и этнических различий в распространенности КМА, что влияет на оценку прогностической значимости данного показателя [40, 41]. В российской популя-

Table 1. Regulatory documents and clinical guidelines governing the appointment of mammography

Таблица 1. Нормативные документы и клинические рекомендации, регламентирующие проведение маммографии

Документ	Возрастные группы, подлежащие скринингу	Периодичность
Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по скринингу рака молочной железы (2015) [36]	≥ 40 лет	1 раз в 2 года
Приказ Минздрава России № 869н «Об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [37]	39-48 лет	1 раз в 3 года
	50-70 лет	1 раз в 2 года
Приказ Минздравсоцразвития № 302н «Об утверждении порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» [38]	> 40 лет	1 раз в 2 года

ции распространенность КМА и связь с ССЗ не исследована.

Имеющиеся проблемы и разногласия в значительной мере учтены в крупном проспективном когортном исследовании MINERVA (MultilethNIC Study of BrEAST ARterial Calcium Gradation and CardioVAscular Disease), целью которого является изучение возможности улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска на основе оценки КМА у женщин без ССЗ в период постменопаузы [41]. В исследование включено 5145 женщин без ССЗ со средней длительностью наблюдения 2,5 года. В данном проекте применялся новый валидированный денситометрический метод количественной оценки массы КМА в миллиграммах, а также исследован чрезвычайно большой массив социо-демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей. В настоящее время известна только детальная характеристика обследованной когорты, основные и предварительные результаты пока не опубликованы. Можно ожидать, что это исследование даст ответы на многие практические вопросы, связанные использованием КМА для выявления асимптомных женщин с наиболее высоким сосудистым риском, нуждающихся в первичной профилактике, в том числе – в приеме аспирина и статинов.

Вместе с тем уже сегодня имеется достаточно оснований для того, чтобы учитывать КМА в практической врачебной деятельности при оценке клинического статуса и прогноза. Определение КМА на маммограммах является рутинной процедурой, его наличие, как правило, фиксируется рентгенологами во врачебных заключениях, но эта информация оста-

ется невоображаемой. Нужен такой организационный алгоритм, при котором сведения о наличии КМА, особенно у женщин младших возрастных групп без ССЗ, будут доступны терапевтам, кардиологам, специалистам по профилактической медицине. У женщин с КМА следует оценить факторы риска, наличие кардиальных или церебральных жалоб и симптомов, клинический статус, и при выявлении показаний направить на соответствующее обследование. При отсутствии дополнительных отягощающих факторов можно ограничиться стандартной консультацией по профилактике ССЗ.

Ожидается, что уже в среднесрочной перспективе будет накоплен достаточный материал для официального включения КМА в систему оценки риска у женщин в пери- и постменопаузе, благодаря чему маммография станет одним из простых и доступных инструментов скрининга ССЗ в женской популяции, не требующим дополнительных экономических затрат и увеличения лучевой нагрузки на пациента [32].

Определение КМА в процессе маммографического скрининга является новым, перспективным направлением исследований в области кардиоваскулярной профилактики у женщин и открывает новые возможности для выявления групп лиц с субклиническими формами ССЗ и высоким сосудистым риском.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Demographic Yearbook of Russia. 2017. Statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
2. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. DOI:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels, Belgium: European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012.
4. 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*. 2016;316:2126-134. DOI:10.1001/jama.2016.17020.
5. Blaha M.J. The future of CV risk prediction: multisite imaging to predict multiple outcomes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:1054-6. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.06.016.
6. Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., et al. Mammographic screening as a tool for cardiovascular risk assessing. Part 1. Breast arterial calcification. Pathomorphology, prevalence and risk factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):244-50 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы – патоморфология, распространенность, факторы риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2):244-50].
7. Van Noord P.A., Beijerinck D., Kemmeren J.M., van der Graaf Y. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(6):483-7.
8. Kemmeren M., van Noord P.A.H., Beijerinck D., et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women the DOM Project. *Am J Epidemiol*. 1998;147:333-41.
9. Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I., et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure. *J Womens Health*. 2004;13:381-9. DOI:10.1089/154099904323087060.
10. Schnatz P.F., Marakovits K.A., O'Sullivan D.M. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol*. 2011;117:233-41. DOI:10.1097/AOG.0b013e318206c8cb.
11. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:859-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
12. Crystal P., Crystal E., Leor J., et al. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:216-7. DOI:10.1016/s0002-9149(00)00860-2.
13. Hekimoglu B., Simzir B.D., Ozturk E., et al. The association of intramammary arterial calcifications detected on mammography with coronary artery disease and its risk factors. *JBR-BTR*. 2012;95:229-34. DOI:10.5334/jbr-btr.626.
14. Rotter M.A., Schnatz P.F., Currier A.A. Jr, O'Sullivan D.M. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause*. 2008;15:276-81. DOI:10.1097/gme.0b013e3181405d0a.
15. Xuezhong J., 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;22(2):136-43. DOI:10.1097/gme.0000000000000300.
16. Ruzicic D., Dobric M., Vukovic M., et al. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clinical Radiology*. 2018;73:454-9. DOI:10.1016/j.crad.2017.12.002.
17. 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 Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 15. pii: S1936-878X(18)30551-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
18. Suh J.W., Yun B. Breast Arterial Calcification: A Potential Surrogate Marker for Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):125-34. DOI:10.4250/jcvi.2018.26.e20.
19. 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. *J Med Screen*. 2003;10:139-42. DOI:10.1177/096914130301000308.
20. 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. *Am J Cardiol*. 2010;105:359-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.039.

21. 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;254:367-73. DOI:10.1148/radiol.09090102.
22. Moradi M., Adibi A., Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT calcium scoring and coronary CT angiography results. *Adv Biomed Res*. 2014;3:79. DOI:10.4103/2277-9175.127992.
23. Ferreira J.A., Pompei L.M., Fernandes C.E., et al. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12:439-44. DOI:10.1080/13697130902957287.
24. Ahn K.J., Kim Y.J., Cho H.J., et al. Correlation between breast arterial calcification detected on mammography and cerebral artery disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:957-64. DOI:10.1007/s00404-010-1742-4.
25. Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *J Breast Health*. 2015;11:180-5. DOI:10.5152/tjhb.2015.2544.
26. Büyükkaya R., Büyükkaya A., Altunçaya A., et al. Breast arterial calcifications and carotid-intima thickness and hemodynamics: Is there any association? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(4):378-82. DOI:10.5152/akd.2014.4705.
27. Stahovskaya L.V., Klochihina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial population register (2009-2010). *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;5:4-10 (In Russ.) [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал Неврологии и Психиатрии*. 2013;5:4-10].
28. Iribarren C., Sanchez G., Lu M., et al. Association of Breast Arterial Calcification Presence and Gradation with the Ankle-Brachial Index among Postmenopausal Women. *Eur J Cardiovasc Med*. 2018;5(5):544-51.
29. Abou-Hassan N., Tantisattamo E., D'Orsi E.T., O'Neill W.C. The clinical significance of medial arterial calcification in end-stage renal disease in women. *Kidney Int*. 2014;87(1):195-9. DOI:10.1038/ki.2014.187.
30. Shah N., Chainani V., Delafontaine P., et al. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):69-78. DOI:10.1097/CRD.0b013e318295e029.
31. Ryan A.J., Choi A.D., Choi B.G., Lewis J.F. Breast arterial calcification: association with coronary artery calcium scoring and implications for cardiovascular risk assessment in women. *Clin Cardiol*. 2017;40:648-53. DOI: 10.1002/clc.22702.
32. Margolies L., Salvatore M., Hecht H.S., et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:350-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
33. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNOI im. P.A. Herzena; 2018 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018].
34. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30. DOI:10.3322/caac.21332.
35. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. Geneva: World Health Organization; 2014. [cited by May 26, 2019]. Available from: https://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/.
36. Zaharova N.A., Semiglazov V.F., Manihas G.M. Clinical recommendations of the Russian Society of Onco-mammologists for Breast Cancer Screening. 2015. [cited by May 26, 2019]. Available from: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/201> (In Russ.) [Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по скринингу рака молочной железы, 2015. Цитировано 26.05.2016. Доступно на: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/201>].
37. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 26, 2017 No. 869n "On approval of the procedure for conducting clinical examination of certain groups of the adult population". [cited by May 26, 2019]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556-prikaz>. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Цитировано 26.05.2016. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556-prikaz>].
38. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12.04.2011 No. 302n "On approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and works during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (surveys of workers engaged in heavy work and work in hazardous and (or) hazardous working conditions" [cited by May 26, 2019]. Available from: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/021/436/original/Приказ_№302н_от_12_апреля_2011_г..docx?1405577181. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Цитировано 26.05.2016. Доступно на: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/021/436/original/Приказ_№302н_от_12_апреля_2011_г..docx?1405577181].
39. Russian statistical yearbook, 2018. Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Российский статистический ежегодник, 2018. Статистический сборник. М.: Росстат; 2018].
40. Hendriks E.J., de Jong P.A., van der Graaf Y., et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;239:11-20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
41. Iribarren C., Sanchez G., Husson G., et al. MultilethNIC Study of BrEaSt ARterial Calcium Gradation and CardioVascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics. *Ann Epidemiol*. 2018; 28(1):41-47.e12. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.11.007.

About the Authors:

Elena V. Bochkareva – MD, Ph.D., Head of Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Irina V. Kim – MD, Ph.D., Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina K. Butina – MD, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Igor D. Stulin – MD, Ph.D., Professor, Head of Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Sergey A. Trukhanov – MD, Ph.D., Assistant, Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Boris A. Rudenko – MD, Ph.D., Head of Department of Innovation Methods of Cardiovascular and Other Non-Communicable Diseases Prevention, Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Ким Ирина Витальевна – к.м.н., н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Бутина Екатерина Кронидовна – к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Стулин Игорь Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней, лечебный факультет МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Труханов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Руденко Борис Александрович – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ