

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска

Бочкарева Е. В.^{1*}, Бутина Е. К.¹, Байрамкулова Н. Х.¹, Ким И. В.¹, Молчанова О. В.¹, Филичкина Е. М.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Метельская В. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Изучить связь кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) с наличием и степенью выраженности атеросклероза сонных артерий (СА).

Материал и методы. Проанализированы 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших диагностическую маммографию. Помимо стандартной диагностики заболеваний молочной железы, на всех маммограммах определялось наличие КАМЖ. В исследование включены 198 женщин в возрасте 40-74 лет, составивших 2 группы с наличием и отсутствием КАМЖ по 99 человек, сформированные по принципу случай-контроль. Степень тяжести КАМЖ оценивали по 12-балльной шкале. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий определяли наличие атеросклеротических бляшек (АСБ), выраженность стеноза СА (в процентах) и толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Все женщины прошли физикальное, лабораторное обследование, электрокардиографию, были опрошены по анкете, включающей социо-демографические данные, менопаузальный статус, факторы риска, наличие заболеваний.

Результаты. Группы не различались по уровню липидов, глюкозы крови, индексу массы тела, частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения. Женщины с КАМЖ имели большую частоту менопаузы (94,9% против 84,8%, $p=0,033$), ишемической болезни сердца (13,1% против 4,2%, $p=0,039$) и остеопороза (18,2% против 6,1%, $p=0,016$) в анамнезе. У женщин с КАМЖ наличие хотя бы одной АСБ в СА наблюдалось статистически значимо чаще, чем при отсутствии КАМЖ — в 79,8% и 60,6% случаев соответственно ($p=0,005$). У женщин с КАМЖ по сравнению с женщинами без КАМЖ имелось большее количество АСБ (1,0 [1,0; 3,0] против 1,0 [1,0; 2,0], $p<0,001$) и более выраженная степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального (25,0 [17,5; 35,0] vs 20,0 [0,0; 27,5], $p=0,001$), суммарного (30,0 [20,0; 92,5] vs 25,0 [0,0; 50,0], $p<0,001$) и среднего стеноза артерий (25,0 [17,5; 30,0] vs 20,0 [0,0; 25,0], $p=0,001$). Впервые выявлена положительная связь между тяжестью каротидного атеросклероза и степенью тяжести КАМЖ: женщины с большей выраженностью максимального и суммарного стеноза СА имели более тяжелый КАМЖ ($p=0,018$ и $p=0,003$ соответственно). Не выявлено связи КАМЖ с ТКИМ ($p=0,115$).

Заключение. Наличие КАМЖ на маммограмме ассоциируется с более высокой частотой и выраженностью атероматоза в СА. Выявлена положительная связь между тяжестью КАМЖ и степенью стенозирования СА. Полученные данные подтверждают перспективность использования маммографии как скрининговой методики для выявления лиц с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: маммография, кальциноз артерий молочной железы, атеросклероз сонных артерий, сердечно-сосудистые заболевания.



Для цитирования: Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х., Ким И. В., Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Драпкина О. М. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):435-443. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950. EDN NIOUVJ

Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk

Bochkareva E. V.^{1*}, Butina E. K.¹, Bayramkulova N. Kh.¹, Kim I. V.¹, Molchanova O. V.¹, Filichkina E. M.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Metelskaya V. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between breast arterial calcification (BAC) and the presence and severity of carotid atherosclerosis.

Material and methods. We analyzed 4274 digital mammograms of women who underwent diagnostic mammography. In addition to the standard diagnosis of breast diseases, BAC was assessed in all mammograms. The study included 198 women aged 40-74 years, who made up 2 groups with and without BAC, each consisting of 99 people, formed on a case-control basis. The severity of BAC was assessed by a 12-point score. Duplex ultrasound of extracranial arteries determined plaque presence, the severity of CA stenosis (in percent) and intima-media thickness (IMT). All women underwent physical and laboratory examinations, electrocardiography, and were interviewed using a questionnaire assessing socio-demographic data, menopausal status, risk factors, and diseases.

Results. The groups did not differ in lipid levels, blood glucose, body mass index, incidence of hypertension, diabetes, or smoking. Women with BAC had a higher incidence of menopause (94,9% vs 84,8%, $p=0,033$), coronary artery disease (13,1% vs 4,2%, $p=0,039$) and osteoporosis (18,2% vs 6,1%, $p=0,016$) in history. In women with BAC, at least one carotid plaque was observed significantly more often than in those without BAC — in 79,8% and 60,6% of cases, respectively ($p=0,005$). Women with BAC compared with women without BAC had a greater plaque number (1,0 [1,0; 3,0] vs, 1,0 [1,0; 2,0], $p<0,001$) and a more severe carotid stenosis, assessed by maximum (25,0 [17,5; 35,0] vs 20,0 [0,0; 27,5], $p=0,001$), total (30,0 [20,0; 92,5] vs 25,0 [0,0; 50,0], $p<0,001$) and mean arterial stenosis (25,0 [17,5; 30,0] vs 20,0 [0,0; 25,0], $p=0,001$). For the first time, a positive relationship was revealed between the severity of carotid atherosclerosis and BAC as follows: women with greater severity of maximum and total carotid stenosis had more severe BAC ($p=0,018$ and $p=0,003$, respectively). There was no association between BAC and IMT ($p=0,115$).

Conclusion. BAC is associated with a higher incidence and severity of carotid atherosclerosis. A positive relationship was found between the severity of BAC and carotid stenosis. The data obtained confirm the prospects of mammography as a screening technique for identifying individuals with an increased cardiovascular risk.

Keywords: mammography, breast arterial calcification, carotid atherosclerosis, cardiovascular diseases.

For citation: Bochkareva E. V., Butina E. K., Bayramkulova N. Kh., Kim I. V., Molchanova O. V., Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Metelskaya V. A., Drapkina O. M. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):435-443. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950. EDN NIOUVI

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

Received/Поступила: 23.08.2023

Review received/Рецензия получена: 21.09.23

Accepted/Принята в печать: 10.10.2023

Введение

Одна из ключевых проблем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женского населения – недостаточная валидность современных шкал оценки сердечно-сосудистого риска для женщин, что приводит к недооценке вероятности развития серьезных осложнений и позднему началу профилактических мероприятий [1]. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин имеют особенности, затрудняющие диагностику, например, чаще наблюдается атипичная симптоматика [2]. Наряду с этим, ведущим механизмом развития ишемии миокарда у женщин часто является коронарная микрососудистая дисфункция, в этих случаях при ангиографии могут отсутствовать признаки коронарного атеросклероза. Вместе с тем, каждая третья умершая от ССЗ женщина не имеет обструктивного поражения коронарных артерий (стеноза $\geq 50\%$) по данным коронарографии [3]. В связи с этим важной практической задачей является поиск новых гендерспецифических маркеров, позволяющих улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска у женщин, среди которых одним из наиболее перспективных является кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ), легко выявляемый при маммографии и ассоциирующийся с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4-6]. При маммографии наряду со структурными изменениями ткани молочной железы, в 10-15% случаев встречается КАМЖ [7], который с онкологической точки зрения расценивается как "доброкачественная находка", но одновременно с этим может указывать на высокую вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на значительное число работ, показавших более высокую частоту ишемического инсульта у женщин с КАМЖ [7], исследования по оценке ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий (СА) немногочисленны, предметом изучения чаще всего являлся показатель толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), и лишь в двух известных нам работах были исследованы каротидные атеро-

склеротические бляшки (АСБ) в сочетании с КАМЖ [8,9]. Вместе с тем, именно наличие одной и более АСБ в СА по данным ультразвукового исследования, рассматривается сегодня не только как причина развития ишемического инсульта, но и как фактор, повышающий уровень сердечно-сосудистого риска в целом [10] в зависимости от числа, размера АСБ [11,12] и "атеросклеротической нагруженности" каротидного бассейна [13].

В связи с этим, цель настоящего исследования – изучение связи КАМЖ с наличием и степенью выраженности атеросклероза СА.

Материал и методы

Для включения пациентов в группу исследования были проанализированы 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших профилактическую или диагностическую маммографию в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, НИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, ООО "Скандинавский Центр Здоровья" (г. Москва) на цифровых маммографических системах Mammomat Fusion (Siemens, Германия), GE Senographe Essential (США), МТЛ Маммо-4МТ (Россия) соответственно. Помимо стандартной диагностики заболеваний молочной железы, на всех маммограммах определялось наличие КАМЖ. Схема формирования группы исследования представлена на рис. 1.

Критерии включения: возраст 40-74 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: рак молочной железы, отсутствие одной из молочных желез. Все включенные в исследование женщины не имели клинических проявлений цереброваскулярной болезни.

Группы были сформированы по принципу случай-контроль в соотношении 1:1 с учетом возраста. Всего в исследование включено 198 женщин, выполнивших полную программу обследования. Распределение по возрастным группам представлено в табл. 1. Наиболее многочисленной являлась группа 60-69 лет, наименьшей по численности – группа 40-

49 лет, что отражает возрастные различия в частоте выявления КАМЖ [14, 15].

Женщины были опрошены по анкете, включающей демографические данные, менопаузальный статус, сердечно-сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия и курение), прием лекарственных препаратов, о наличии в анамнезе ССЗ и сопутствующих заболеваний судили по данным опроса и медицинской документации. АГ была диагностирована при систолическом артериальном давлении (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 90 мм рт.ст. и при приеме антигипертензивных препаратов [16]. Диагноз сахарного диабета устанавливали при наличии врачебного заключения о данном заболевании, гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или применении сахароснижающих препаратов [17]. Все женщины прошли физикальное и лабораторное обследование, электрокардиографию.

Степень тяжести КАМЖ на маммограмме оценивали по 12-балльной шкале, в которой учитывалось количество кальцинированных артерий (1-6 баллов), протяженность (1-3 балла) и плотность кальциноза (1-3 балла) [18]. Для каждой молочной железы определяли сумму баллов, если в правой и левой молочной железе показатели различались, то наибольший показатель принимали в качестве итогового балла по каждому случаю.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводили в В-режиме широкополосным линейным ультразвуковым датчиком 9-3 МГц (сканнер PHILIPS iU22, УЗ-датчик: L9-3). При дуплексном сканировании были исследованы с обеих сторон общая СА (на всем ее протяжении) и внутренняя СА (на участке, доступном для ультразвуковой визуализации). АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда на $>50\%$ по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа на $>1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда [19]. Оценивали количество АСБ, показатели среднего, максимального и суммарного стеноза СА, выраженные в %. ТКИМ определяли в соответствии с Манхеймским консенсусом 2004, 2006, 2011 гг. и рекомендациями Американского общества по эхокардиографии 2006, 2008 гг. [19, 20] в дистальной трети общей СА на расстоянии 1 см от бифуркации, в области бифуркации и в устье внутренней СА, с обеих сторон, в зоне, свободной от АСБ. Все измерения проводились опытным оператором, не имевшим информации о результатах маммографии.

Статистическая обработка данных проведена при помощи среды R 3.6.1. с открытым кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был уни-

дальным и имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных – точным двусторонним критерием Фишера, р-значения в таблицах 2-4 приведены для одного из этих критериев.

Изучение связи бинарной зависимой переменной КАМЖ (наличие/отсутствие) с факторами, ассоциированными с атеросклерозом СА, проводилось с помощью логистической регрессии. В качестве независимых предикторов использовались такие бинарные переменные, как АСБ (наличие трех бляшек и более/отсутствие трех бляшек и более) и максимальный стеноз (более 30%/30% и менее). Отрезные точки для сведения представленных переменных к бинарным соответствовали третьему квартилю по АСБ и максимальному стенозу. Суммарный стеноз из-за выраженной связи с максимальным стенозом не включался в модель регрессии (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,918, $p < 0,001$). Представлены результаты однофакторных и многофакторной регрессионных моделей. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин составил $60,9 \pm 7,1$ лет. В табл. 2 представлена характеристика групп женщин с наличием и отсутствием КАМЖ. Не выявлено различий по этнической принадлежности, уровню образования, статусу курения на момент обследования, индексу массы тела, частоте сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, уровню глюкозы и липидов в крови, приему статинов, гормонзаместительной и антигипертензивной терапии. В то же время, женщины с КАМЖ имели большую частоту менопаузы, ИБС и остеопороза в анамнезе. Не выявлено различий между группами по частоте АГ, в то же время средние показатели систолического и диастолического АД были выше у женщин с КАМЖ.

АСБ в СА были выявлены у 139 (70,2%) обследованных женщин. В группе женщин с КАМЖ АСБ встречались значительно чаще, чем при отсутствии КАМЖ ($p = 0,005$) (табл. 3). Суммарное количество АСБ у женщин с КАМЖ также было значимо выше ($p < 0,001$). В целом, наличие КАМЖ на маммограмме ассоциировалось с более высокой вероятностью наличия АСБ в СА: ОШ 2,57, 95% ДИ 1,36-4,84 ($p = 0,0032$).

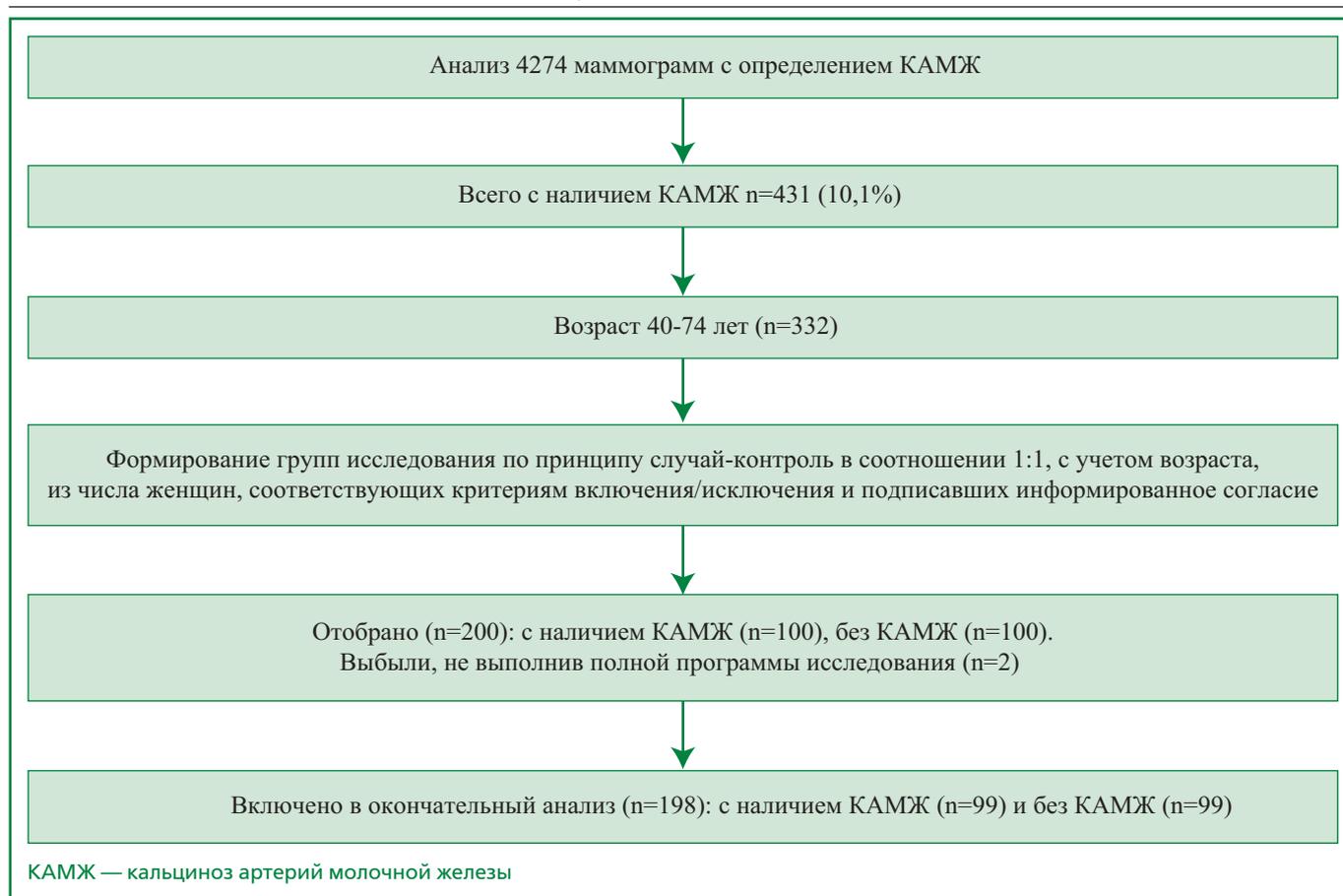


Рисунок 1. Схема формирования групп исследования

Таблица 1. Распределение включенных в исследование женщин по возрастным группам

Возраст (лет)	КАМЖ + (n)	КАМЖ – (n)
40-49	5	5
50-59	33	33
60-69	53	53
70-74	8	8
Всего	99	99

КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы

У женщин с КАМЖ имелась более высокая степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального ($p=0,001$), суммарного ($p<0,001$) и среднего ($p=0,001$) стеноза (табл. 3). Различий между группами по показателю ТКИМ не выявлено (табл. 3). Показатель суммарного стеноза СА в абсолютных значениях у женщин с КАМЖ достигает 250%, тогда как при отсутствии КАМЖ – не превышает 125% (рис. 2).

При проведении однофакторного регрессионного анализа получено, что, при наличии более 2 АСБ риск выявления КАМЖ возрастал в 3,79 раз, а при максимальном стенозе более 30% – в 2,88 раз (табл. 4).

Выявлена положительная связь между выраженностью каротидного атеросклероза и степенью тя-

жести КАМЖ, при которой у лиц с более высокими показателями максимального и суммарного стеноза СА, выраженными в процентах, наблюдался более тяжелый КАМЖ, оцениваемый в баллах ($p=0,018$ и $p=0,003$, соответственно) (табл. 5).

Обсуждение

Маммография – "золотой стандарт" лучевой диагностики рака молочной железы, раннее выявление которого значительно повышает шансы женщин на успешное лечение [21]. В настоящем исследовании была изучена связь между наличием КАМЖ на маммограмме и более высокой вероятностью атеросклероза СА, что позволило подтвердить перспективу

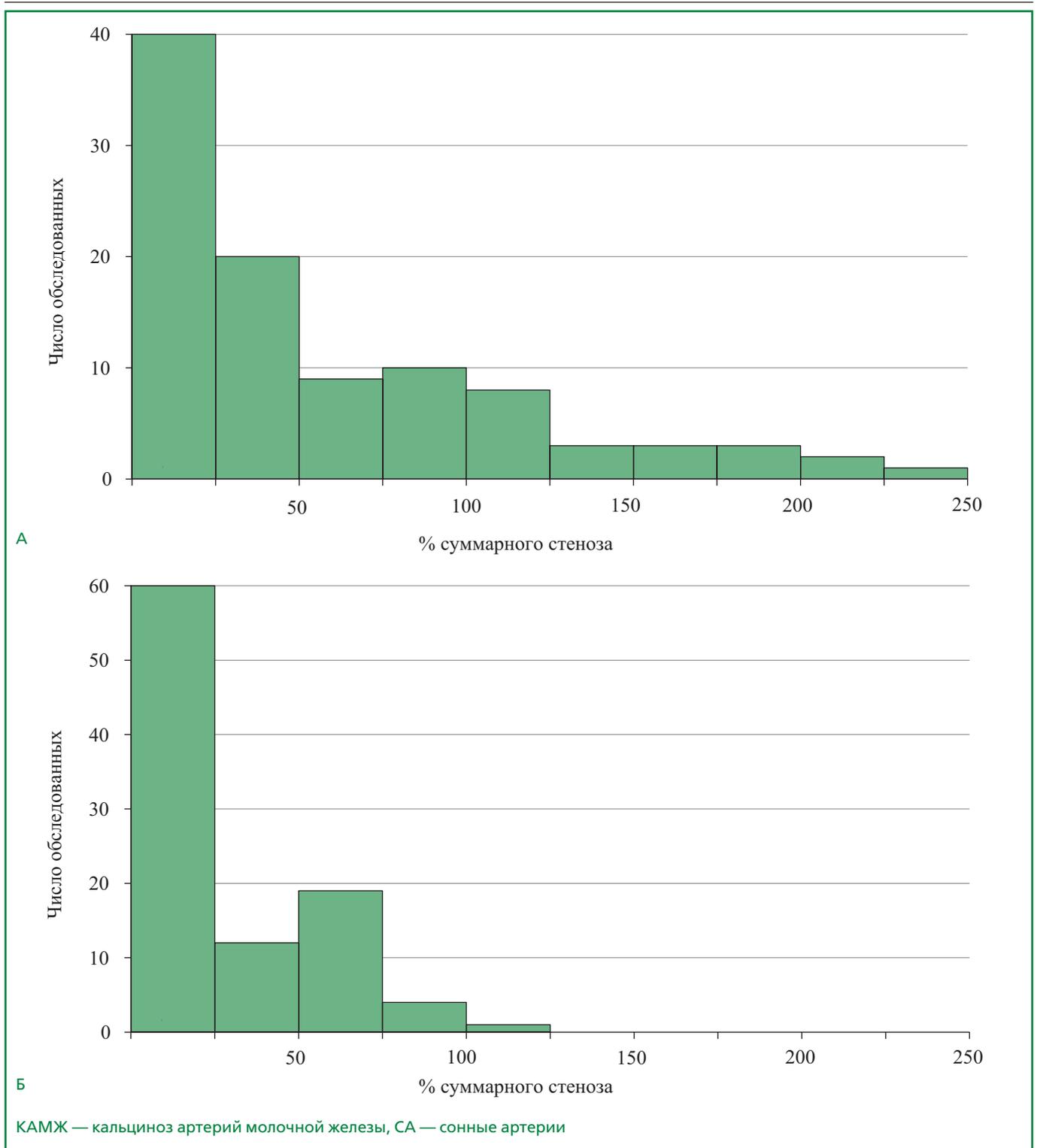


Рисунок 2. Распределение величины показателя суммарного стеноза (%) СА в группе женщин с наличием (А) и отсутствием (Б) КАМЖ на маммограмме

использования маммографии, как скрининговой методики для выявления женщин с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Проведенное исследование не выявило различий между женщинами с наличием и отсутствием КАМЖ по основным факторам риска развития

атеросклероза: уровню липидов и глюкозы крови, индексу массы тела, частоте АГ, сахарного диабета, курения, приему статинов, гормонзаместительной и антигипертензивной терапии, что не позволяет рассматривать выявленную связь между КАМЖ и каротидным атеросклерозом в рамках традици-

Таблица 2. Характеристика групп женщин с наличием и отсутствием КАМЖ

Показатель	КАМЖ+ (n=99)	КАМЖ- (n=99)	p
Возраст, лет	61,0 [56,0; 66,0]	61,0 [56,0; 66,0]	-
Европеоидная раса, n (%)	97 (98)	96 (97)	1,000
Высшее образование, n (%)	64 (65)	74 (75)	0,122
Курение в настоящее время, n (%)	6 (6)	13 (13)	0,147
Менопауза, n (%)	94 (94,9)	84 (84,8)	0,033
Длительность менопаузы, лет	10,0 [5,0; 16,0]	10,0 [5,0; 15,5]	0,649
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [23,2; 29,1]	26,6 [24,2; 30,9]	0,086
АГ, n (%)	48 (48,5)	47 (47,5)	1,000
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,0 [117,5; 138,5]	122,0 [112,0; 132,5]	0,015
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 [74,0; 87,5]	79,0 [72,0; 84,0]	0,048
Общий холестерин, ммоль/л*	5,8 [5,2; 6,4]	5,9 [5,3; 6,5]	0,575
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,1]	5,6 [5,2; 6,0]	0,679
Гормонзаместительная терапия в анамнезе, n (%)	8 (8,0)	9 (9,0)	0,500
Гормонзаместительная терапия в настоящее время, n (%)	12 (12,1)	11 (11,1)	0,500
Антигипертензивная терапия, n (%)	45 (45,5)	43 (43,4)	0,886
Статины, n (%)	26 (26,3)	23 (23,2)	0,742
ИБС в анамнезе (опрос, анализ медицинской документации), n (%)	13 (13,1)	4 (4,2)	0,039
Сахарный диабет, n (%)	7 (7,1)	4 (4,0)	0,534
Остеопороз, n (%)	18 (18,2)	6 (6,1)	0,016
Заболевания щитовидной железы (узловой зоб, гипо-, гипер- и эутиреоз), n (%)	27 (27,3)	35 (35,4)	0,283
* Пациенты, не принимающие статины, n=149			
Данные представлены в виде Ме (25%;75%), если не указано иное			
АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы			

Таблица 3. Частота выявления и выраженность атеросклероза СА в зависимости от наличия КАМЖ

Показатель	КАМЖ+ (n=99)	КАМЖ- (n=99)	p
Наличие АСБ, n (%)	79 (79,8)	60 (60,6)	0,005
Наличие >1 АСБ, n (%)	49 (49,5)	32 (32,3)	0,020
Наличие >2 АСБ, n (%)	34 (34,3)	12 (12,1)	<0,001
У женщин с наличием атеросклероза СА			
Количество АСБ, абс.	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
Максимальный стеноз, %	25,0 [17,5; 35,0]	20,0 [0,0; 27,5]	0,001
Суммарный стеноз, %	30,0 [20,0; 92,5]	25,0 [0,0; 50,0]	<0,001
Средний стеноз, %	25,0 [17,5; 30,0]	20,0 [0,0; 25,0]	0,001
ТКИМ в типичном месте, мм	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,115
ТКИМ максимальная, мм	1,3 [0,0; 1,4]	1,2 [0,0; 1,4]	0,585
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
АСБ – атеросклеротическая бляшка, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, СА – сонные артерии, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа			

Таблица 4. Ассоциация КАМЖ с факторами, связанными с АС СА

Наличие КАМЖ 1, отсутствие КАМЖ 0	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие >2 АСБ	3,79 (1,87-8,16)	<0,001	2,95 (1,29-7,09)	0,012
Максимальный стеноз >30%	2,88 (1,42-6,1)	0,004	1,63 (0,69-3,87)	0,260
АСБ – атеросклеротическая бляшка, ДИ – доверительный интервал, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, ОШ – отношение шансов				

онной концепции атерогенеза. Однако с учетом данных литературы можно высказать некоторые предположения о механизмах развития данного феномена.

Различают две основные формы кальциноза артерий в зависимости от анатомической локализации поражения [22]. Первый тип кальциноза возникает в интима, обычно наблюдается в артериях среднего

Таблица 5. Степень тяжести КАМЖ в зависимости от выраженности стеноза СА

Показатель	Тяжесть КАМЖ, баллы	p
Максимальный стеноз		
15-30%	4,0 [3,0; 6,0]	0,018
>30%	6,0 [4,0; 7,0]	
Суммарный стеноз		
15-85%	4,0 [3,0; 6,0]	0,003
≥90%	6,0 [4,8; 7,2]	
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное		
КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, СА – сонные артерии		

и крупного размера и связан с атеросклеротическим процессом формирования липидной бляшки. При втором типе поражается медиальная оболочка сосудов малого и среднего калибра, в которой наблюдается диссеминированное и прогрессирующее отложение фосфата кальция [23], этот тип кальциноза известен как медиальный кальциноз артерий (МКА) или артериосклероз Мёнкеберга. КАМЖ – форма МКА, полагают, что присутствие КАМЖ на маммограмме указывает на наличие МКА и в других сосудистых областях [5].

МКА вызывает повышение жесткости артериальной стенки, что приводит к фундаментальным нарушениям центральной гемодинамики: изменению формы пульсовой волны, увеличению постнагрузки левого желудочка, снижению перфузии коронарных артерий и увеличению пульсового давления [24-26]. Существует мнение, что механизмы формирования ССЗ у женщин с КАМЖ в значительной мере связаны именно с увеличением артериальной жесткости из-за наличия МКА в других сосудистых областях [5].

Характер взаимодействия между МКА и атеросклерозом имеет прежде всего биомеханическую природу. При интактной медиальной оболочке развитие АСБ первоначально не приводит к уменьшению просвета сосуда за счет его расширения по окружности [27], и только позднее происходит внутреннее ремоделирование, приводящее к "выбуханию" атеромы и уменьшающее площадь просвета сосуда. Если медиальная оболочка кальцинирована, её жесткость может быть намного больше, чем жесткость интимы [28] и при прогрессировании атеросклероза она будет ограничивать возможность сосуда к расширению и способствовать "выдвижению" бляшки в просвет сосуда и ускоренному формированию его стеноза.

Выявленная в настоящем исследовании положительная связь между КАМЖ и каротидным атеросклерозом может быть интерпретирована исходя из представленных выше биомеханических закономерностей. Можно предположить, что у женщин с КАМЖ имеются проявления кальцификации медиальной оболочки СА, ограничивающей дилатацию сосуда на начальном этапе развития атеросклеротических изменений, это приводит к ускорению

внутреннего ремоделирования и развитию более раннего и более выраженного стенозирования сосуда, что и было нами отмечено в группе женщин с наличием КАМЖ.

В настоящем исследовании выявлена статистически значимая положительная связь между бессимптомно протекающим атеросклерозом СА и КАМЖ. Показано, что у женщин с КАМЖ наличие хотя бы 1 АСБ в СА встречается значимо чаще, чем при отсутствии КАМЖ – в 79,8% и 60,6% случаев соответственно ($p=0,005$). При этом у женщин с КАМЖ по сравнению с женщинами без КАМЖ имеется большее количество АСБ ($p<0,001$), а также более выраженная степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального, суммарного и среднего стеноза артерии ($p=0,001$). Т.о., женщины с КАМЖ имеют не только более высокую вероятность наличия атеросклероза СА, как такового, но и большую степень выраженности атеросклеротических изменений в каротидной области.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными немногочисленных известных работ, посвященных связи КАМЖ с атеросклерозом каротидной зоны. В исследовании N.Sedighi с соавт. в группе из 204 женщин вероятность АСБ в СА при КАМЖ оказалась в 3 раза выше, чем при отсутствии кальциноза (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,3-7,57) [8]. Аналогичные данные получены в меньшей по численности группе женщин ($n=80$), где у женщин с наличием и отсутствием КАМЖ АСБ в СА были выявлены в 96% и 22% случаев соответственно [9]. В указанном исследовании была продемонстрирована связь атероматоза СА со степенью тяжести КАМЖ – при умеренно выраженном кальцинозе отмечена более высокая частота выявления АСБ, чем при легком.

В настоящем исследовании, в отличие от ряда зарубежных работ [29-31], не выявлено связи КАМЖ с более высокими значениями ТКИМ, что, по-видимому, было обусловлено одинаковой частотой АГ в сравниваемых группах – фактора, оказывающего наиболее существенное влияние на величину данного параметра.

Особо значимым результатом настоящей работы является впервые продемонстрированная в России связь между тяжестью КАМЖ и выраженностью каротидного атеросклероза, когда более тяжелому КАМЖ, оцениваемому в баллах, соответствовала более высокая степень стенозирования СА, определяемая по показателям максимального ($p=0,018$) и суммарного стеноза ($p=0,003$). Выявленная закономерность показывает, что наличие тяжелого КАМЖ может служить индикатором более выраженных атеросклеротических изменений СА, и, соответственно, более высокого уровня сердечно-сосудистого риска. Эти результаты находятся в полном соответствии с известными данными литературы о более высокой вероятности ИБС при умеренном и тяжелом КАМЖ по сравнению с легким кальцинозом [4].

Проведенное исследование подтвердило значение КАМЖ, как перспективного маркера сердечно-сосудистого риска у женщин и целесообразность учета данного показателя при разработке персонализированных профилактических стратегий. Показана необходимость количественной оценки проявлений КАМЖ на маммограмме, так как более тяжелый кальциноз может указывать на более выраженный атеросклероз СА и, соответственно, на более высокий уровень сердечно-сосудистого риска.

Раннее выявление заболеваний атеросклеротического генеза представляет большой практический интерес, так как связанный с этим риск осложнений может быть снижен при начале профилактики на ранних стадиях патологического процесса. Определение КАМЖ при маммографии является одним из перспективных подходов к выявлению бессимптомных женщин с более высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в дополнительном обследовании и профилактическом лечении. Данная технология требует детальной разработки и внедрения в практику проведения профилактических осмотров женского населения, что позволит использовать маммографию для совместного скрининга двух наиболее тяжелых и потенциально фатальных заболеваний в женской популяции — рака молочной железы и ССЗ.

Ограничения исследования

Представленные закономерности были получены на выборке женщин, обратившихся в медицинскую организацию для проведения диагностической и профилактической маммографии по направлению врача или по собственной инициативе. При

более широком охвате групп женского населения маммографическим обследованием в рамках диспансеризации и профилактических осмотров могут наблюдаться несколько иные закономерности, связанные, в частности, с наличием сопутствующих заболеваний и факторов риска, что планируется изучить в дальнейших исследованиях.

Заключение

Наличие КАМЖ на маммограмме ассоциируется с более высокой частотой атеросклероза СА, а также с большей выраженностью атеросклеротических изменений в СА. Выявлена положительная связь между степенью тяжести КАМЖ и степенью стенозирования СА. Получены новые данные о неблагоприятной значимости КАМЖ, что подтверждает перспективность использования маммографии как скрининговой методики для выявления лиц с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References/Литература

- Pennells L, Kaptoge S, Wood A, et al. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J.* 2019;40(7):621–631. DOI:10.1093/eurheartj/ehy653.
- Jacobs A.K. Coronary intervention in 2009: are women no different than men? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):69–78. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847954.
- Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e003863. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863.
- Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236598. DOI:10.1371/journal.pone.0236598.
- Hendriks EJE, de Jong PA, 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(1):11–20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
- Osman M, Regner S, Osman K, et al. Association between breast arterial calcification on mammography and coronary artery disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health.* 2022;31(12):1719–26. DOI:10.1089/jwh.2020.8733.
- Bochkareva EV, Butina EK, Savin AS, et al. Breast arteries calcification: a potential surrogate marker for cerebrovascular disease. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(5):164–169 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Савин А.С., и др. Кальциноз артерий молочной железы: потенциальный суррогатный маркер цереброваскулярных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020;23(5):164–169]. DOI:10.17116/profmed202023051164.
- Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: Focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol.* 2011;79(2):250–256. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.
- Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *J Breast Health.* 2015;11(4):180–185. DOI:10.5152/tjbh.2015.2544.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):917–924. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024.
- Adams A, Bojara W, Schunk K, et al. Early diagnosis and treatment of coronary heart disease in asymptomatic subjects with advanced vascular atherosclerosis of the carotid artery (Type III and IV b Findings Using Ultrasound) and Risk Factors. *Cardiol Res.* 2018;9(1):22–27. DOI:10.14740/cr667w.
- Tada H, Nakagawa T, Okada H, et al. Clinical impact of carotid plaque score rather than carotid intima — media thickness on recurrence of atherosclerotic cardiovascular disease events. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:38–46. DOI:10.5551/jat.49551.
- Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Prevalence and severity of breast arterial calcification on routine mammography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):530–535 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., и др. Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы — нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5):530–535]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-01.
- Loberant N, Salamon V, Carmi N, Chernihovsky A. Prevalence and Degree of Breast Arterial Calcifications on Mammography: A Cross-sectional Analysis. *J Clin Imaging Sci.* 2013;3:36. DOI:10.4103/2156-7514.119013.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский

- кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (11th edition). Diabetes mellitus. 2023;26(25):1-231. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2023;26(25):1-231]. DOI:10.14341/DM13042.
 18. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):688-695 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., и др. Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):688-695]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.
 19. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-296. DOI:10.1159/000343145.
 20. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;48:93-111. DOI:10.1016/j.echo.2007.11.011.
 21. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Cancer in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: MNIОI them. PA Herzen — branch of FSBI NMRRС of the Ministry of health of Russia. 2020 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2020].
 22. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(11):1145-1165. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.049.
 23. Villa-Bellosta R, Egidio J. Phosphate, pyrophosphate, and vascular calcification: a question of balance. Eur Heart J. 2017;38(23):1801-1804. DOI:10.1093/eurheartj/ehv605.
 24. Reesink KD, Spronck B. Constitutive interpretation of arterial stiffness in clinical studies: A methodological review. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(3):H693-H709. DOI:10.1152/ajpheart.00388.2018.
 25. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009;53(3):524-31. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126615.
 26. Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. J Appl Physiol. 2018;125(6):1871-1880. DOI:10.1152/jappphysiol.00108.2018.
 27. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316(22):1371-5. DOI:10.1056/NEJM198705283162204.
 28. Fok PW, Lanzer P. Media sclerosis drives and localizes atherosclerosis in peripheral arteries. PLoS One. 2018;13(10):e0205599. DOI:10.1371/journal.pone.0205599.
 29. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, et al. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. Heart Vessels. 2008;23(6):376-82. DOI:10.1007/s00380-008-1058-5.
 30. Büyükkaya R, Büyükkaya A, Altunkaş 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.
 31. Sarrafzadegan N, Ashrafi F, Noorbakhsh M, et al. Association of breast artery calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. East Mediterr Health J. 2009;15(6):1474-82.

Сведения об Авторах/About the Authors

Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]

eLibrary SPIN 9296-7838, ORCID 0000-0003-0836-7539

Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]

eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044

Байрамкулова Нурджан Хусейевна [Nyurdzhan Kh. Bayramkulova]

eLibrary SPIN 8605-5679, ORCID 0000-0002-0883-1955

Ким Ирина Витальевна [Irina V. Kim]

eLibrary SPIN 8000-3195, ORCID 0000-0001-5122-4723

Молчанова Ольга Викторовна [Olga V. Molchanova]

eLibrary SPIN 5860-0052, ORCID 0000-0003-3623-5752

Филичкина Елена Михайловна [Elena M. Filichkina]

eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896

Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430