

Особенности кальциноза коронарного и некоронарного сосудистого русла у больных мультифокальным атеросклерозом

А. Н. Коков^{*},¹, В. Л. Масенко¹, Е. Б. Малюта², С. Е. Семенов¹, О. Л. Барбараш¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, лаборатория рентгеновской и томографической диагностики, г. Кемерово

² МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского», г. Кемерово

Special characteristics of calcification in coronary and noncoronary vascular beds in patients with multifocal atherosclerosis

A. N. Kokov, V. L. Masenko, E. B. Malyuta, S. E. Semenov, O. L. Barbarash

Реферат

Проведено исследование особенностей атеросклеротической кальцификации сосудистой стенки коронарных и брахиоцефальных артерий по данным МСКТ. У пациентов моложе 60 лет получены результаты, указывающие на более выраженный кальциноз коронарных артерий при мультифокальном атеросклерозе. В старшей возрастной группе отличия между мультифокальным поражением и атеросклерозом одного сосудистого бассейна нивелируются. Неинвазивным методом оценена плотность депозитов кальция в стенках артерий. Отмечена более низкая плотность атеросклеротических бляшек каротидного бассейна в сравнении с коронарными артериями. Кроме того, плотность бляшек обоих бассейнов достоверно связана с возрастом пациентов. В исследовании подтверждено потенцирующее влияние нарушения углеводного обмена на формирование атерокальциноза.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, кальциноз, многосрезовая спиральная компьютерная томография.

Abstract

This article reports a research of atherosclerotic wall calcification of the coronary and brachiocephalic arteries evaluated by MSCT. The obtained results suggested patients with polyvascular disease younger than 60 years to present a pronounced coronary arteries calcification. The differences between the polyvascular lesions and atherosclerosis of one disease location were leveled in the elder age group. Calcium deposit density in the arteries was evaluated by a noninvasive method. Atherosclerotic plaques density in the carotid vascular territory was lower compared to the coronary arteries. Moreover, density of plaques in both vascular territories was significantly associated with the age. The study confirmed diabetes mellitus potentiating effect on the atherosclerotic calcification formation.

Key words: polyvascular disease, diabetes mellitus type 2, calcification, multislice spiral computed tomography.

^{*} Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел.: +7 (384) 264-35-19. Электронная почта: radiology@bk.ru

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт головного мозга были и остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения России [1]. Атеросклероз, играя ведущую роль в патогенезе этих заболеваний, в значительной части случаев поражает несколько сосудистых бассейнов [2], что требует комплексной оценки изменений артериального русла, определения тактики и стратегии реваскуляризации. Традиционно для этого используют методы лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская селективная ангиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). С учетом вариабельности морфологии для рентгеновских методов визуализации наиболее доступны кальцинированные атеросклеротические бляшки ввиду их высокой рентгеновской плотности. Именно кальциноз служит маркером не только терминальных, но и ранних стадий атеросклероза, а метод МСКТ как нельзя лучше подходит для количественной оценки кальциноза сосудистого русла с позиций валидации и верификации и отражает прогноз поражения сердечно-сосудистой системы [4, 6]. Вместе с тем нельзя утверждать, что выраженный кальциноз свидетельствует о стабилизации бляшки. Напротив, при обширной кальцификации сосудистого русла высока вероятность наличия нестабильных бляшек, склонных к разрыву [5]. Процессы кальцификации при атеросклерозе затрагивают также и периферическое сосудистое русло. И если диагностическое значение коронарного кальциевого индекса (КИ) уже завоевало определенные позиции в кардиологии, оценка некоронарного кальциноза остается «падчерицей» диагностики и

место ее не определено. Многие авторы считают, что кальциноз каротидных артерий свидетельствует о стабильности бляшки и связан с наличием клинических симптомов ишемического поражения головного мозга [9, 10]. В других исследованиях не было отмечено связи кальцификации каротидных бляшек с очаговыми изменениями белого вещества мозга [7]. Помимо качественного анализа структуры некоронарных бляшек возможна и количественная оценка кальциноза методом МСКТ, по аналогии с коронарными артериями [8]. Однако работы по корреляции количественных показателей кальцификации коронарного и некоронарного русла единичны и не носят систематизированный характер. Таким образом, несмотря на общность патофизиологических и патоанатомических аспектов развития кальциноза сосудов различных бассейнов, требуется оценить значение этого процесса в первую очередь для некоронарного русла.

Дополнительным фактором, способствующим более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза во всех сосудистых бассейнах, является нарушение углеводного обмена [3]. Однако у этой категории больных остается недостаточно изученным мультифокальный кальциноз артериального русла как отражение мультифокального атеросклероза (МФА).

Цель: изучение кальциноза сосудистой стенки коронарного и некоронарного русла у больных МФА с использованием методов лучевой диагностики.

Материалы и методы

В исследование включены 94 пациента (74 мужчины и 20 женщин, средний возраст $58,7 \pm 7,9$ года) с МФА, проходив-

ших обследование и лечение в клинике ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, без предшествующих вмешательств на коронарных и брахиоцефальных сосудах. Группа сравнения состояла из 14 пациентов с атеросклерозом только коронарного бассейна и не отличалась от основной выборки по полу, возрасту, распространенности артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД).

Всем пациентам после заполнения информированного согласия проводили последовательную МСКТ-ангиографию коронарных и брахиоцефальных артерий (БЦА) на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе с болюсным внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата (ультравист-370, Bayer HealthCare) в объеме до 100 мл со скоростью введения 5 мл/с.

В процедуру исследования коронарных артерий также входила оценка КИ сосудистого русла по стандартной методике Агатстона [6] отдельно для коронарных (КИкор) и БЦА (КИбца).

Помимо оценки КИ выполняли расчет объема кальциатов (мм^3), эквивалентной массы гидроксиапатита кальция (мг) и введенного параметра – эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД) ($\text{мг}/\text{мм}^3$).

Всем больным также проводилось ультразвуковое исследование сосудов на аппарате Vivid7 Dimension (GE HC, США) линейным мультиспиральным датчиком (5–10 МГц) с оценкой комплекса интима-медиа, наличия и величины атеросклеротической бляшки, наличия стеноза артерии, структуры бляшки.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета при-

кладных программ Statistica 6.0 с использованием критерия Манна – Уитни и непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным МСКТ в основной выборке отмечен довольно высокий уровень кальциноза сосудистой стенки как коронарных (КИкор = $501,6 \pm 181,5$), так и БЦА (КИбца = $423,5 \pm 149,3$).

Выраженный кальциноз коронарных артерий по шкале Агатстона был выявлен у 34 % пациентов, выраженный кальциноз БЦА – у 20,2 %, из них в 17 % случаев было отмечено сочетанный выраженный кальциноз 2 сосудистых бассейнов.

Показатели скоринга депонированного кальция коронарных артерий, по нашим данным, напрямую коррелируют с кальцинозом БЦА как при определении условных единиц КИ, так и при вычислении объема депозитов кальция и эквивалентной массы ($r = 0,63$, $p = 0,002$; $r = 0,7$, $p = 0,001$; $r = 0,61$, $p = 0,002$). В то же время не прослеживается достоверной связи степеней кальциноза по шкале Агатстона коронарных и БЦА, что обусловлено обобщением абсолютных значений КИ в группы и фактически исключения их пограничных показателей.

Несмотря на данные, указывающие на общность патоанатомических процессов атеросклероза различных сосудистых бассейнов, нами получены косвенные данные, указывающие на более низкую плотность кальциатов БЦА.

При недостоверно различных показателях КИ объем депозитов Са в коронарном русле и БЦА также не различался, но при этом эквивалентная масса

гидроксиапатита кальция каротидных артерий была значимо ниже аналогичного показателя коронарных (табл. 1).

Расчетный показатель ЭПКД, отражающий физическую плотность кальциевого депозита бляшки в виде отношения массы эквивалента кальция гидроксиапатита и его объема, в изучаемых бассейнах достоверно не различался.

С целью определения факторов, влияющих на изменение плотности бляшки каротидного и коронарного русла, был проведен регрессионный анализ в отношении традиционных факторов риска развития атеросклероза и ИБС. В результате для обоих бассейнов отмечена достоверная сильная связь плотности бляшки лишь с возрастом и наличием сопутствующего сахарного диабета (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей кальциноза коронарных и брахиоцефальных артерий по данным МСКТ

Показатели	Коронарные артерии	БЦА	р
КИ, AU	501,6 ± 181,5	423,5 ± 149,3	0,23
Объем, мм ³	118,4 ± 53,4	101,9 ± 42,4	0,31
Экв. масса, мг	30,5 ± 7,3	21,8 ± 5,1	0,03
ЭПКД, мг/мм ³	0,23 ± 0,09	0,21 ± 0,03	0,09

Таблица 2

Регрессионный анализ эквивалентной плотности кальциевых депозитов сосудистого русла

Показатели	Коронарные артерии		БЦА	
	R ²	р	R ²	р
Пол	0,120	0,121	0,293	0,229
Возраст	0,713	0,03	0,667	0,003
СД	0,682	0,001	0,811	0,004
Курение	0,521	0,092	0,199	0,333
Индекс массы тела	0,638	0,227	0,483	0,494
АГ	0,643	0,244	0,594	0,085
Инфаркт в анамнезе	0,577	0,066	0,742	0,41

Предположив, что показатели кальциноза пациентов с наличием сопутствующего СД влияют на оценку различий кальцификатов в каротидных и коронарных артериях, мы удалили из

изучаемой выборки этих больных. После исключения 15 (15,9 %) человек с верифицированным нарушением углеводного обмена повторили сравнительный анализ изучаемых показателей и в

результате получили достоверные различия ЭПКД коронарных и БЦА атеросклеротических бляшек ($p = 0,028$).

Прогрессирование кальциноза сосудистой стенки с возрастом пациентов объяснимо с позиций патогенеза атеросклероза и не вызывает сомнений. Вызывает интерес определение особенностей, связанных с МФА. Мы не выявили достоверных различий между показателями кальциевого скоринга коронарных артерий у пациентов с поражением 2 сосудистых бассейнов и больных группы сравнения с верифицированным атеросклерозом только коронарных артерий. Но при условном разделении обеих групп на подгруппы по возрасту: моложе (53 пациента, 61,7 %) и старше 60 лет (41 пациент, 43,6 %), отмечено достоверное ($p = 0,03$) увеличение визуализируемого кальция в стенке коронарных артерий у пациентов более молодой подгруппы. У пациентов старше 60 лет различия значений КИ нивелируются ($p = 0,12$).

Рентгеновская плотность бляшек коронарных артерий, измеренная в единицах Хаунсфилда, в группах достоверно не различалась независимо от возраста. При этом эквивалентная плотность бляшек была достоверно ниже у молодых пациентов в обеих сравниваемых группах. Различий ЭПКД у пациентов с поражением одного и нескольких бассейнов при сопоставлении соответствующих возрастных подгрупп не отмечено. Определение ЭПКД дало возможность выполнять неинвазивную прижизненную оценку плотности бляшки, косвенно судить о структуре бляшки и «зрелости» ее кальциевого депозита. Практическое значение этого показателя требует дальнейшего изучения, сопоставления с морфологическими данными, оценкой конечных точек для определения прогноза.

Количество артерий с верифицированным кальцинозом сосудистой стенки увеличивается вместе с возрастом пациентов. Общее количество кальцинированных артерий у больных моложе 60 лет составляет 97, а в подгруппе старше 60 лет оно увеличивается до 141. В среднем количество кальцинированных артерий на 1 пациента в возрастных группах также увеличивается с $1,21 \pm 0,87$ до $2,11 \pm 0,89$.

Преимущественно это происходит за счет увеличения количества кальцинированных БЦА у пациентов старше 60 лет. В первой подгруппе среднее количество кальцинированных БЦА $0,40 \pm 0,07$, во второй подгруппе $1,12 \pm 0,22$. Прогрессирование кальциноза каротидного русла в старшей возрастной группе связано с множеством традиционных факторов: АГ, курение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена.

СД оказывает негативное влияние на депонирование соединений кальция в атеросклеротической бляшке. Среди пациентов основной выборки с мультифокальным атеросклерозом СД 2-го типа в стадии компенсации выявлен у 15 (15,9 %) человек (средний возраст $60,8 \pm 5,9$ года).

В процессе исследования оказалось, что количественные показатели депонированного кальция в стенках коронарных артерий в группе больных СД сравнимы с таковыми у лиц без изменений углеводного обмена и достоверно не различаются ($p = 0,421$), а показатель кальциевого индекса БЦА у больных без СД 2-го типа был ниже на 46 %, чем у диабетиков ($p = 0,023$).

Возможно, это обусловлено изменениями гомеостаза, гиперкоагуляцией, увеличением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической актив-

ности на фоне гиперинсулинемии и инсулинрезистентности. Имеются также данные о неатеросклеротическом кальцинозе мышечной оболочки сосудистой стенки, инициированном нарушениями углеводного обмена [7].

При сочетании 2 рентгеноконтрастных компонентов кальциевых соединений дифференцировать атеросклеротический и неатеросклеротический кальциноз и оценить их по отдельности неинвазивными методами невозможно. Именно поэтому, на наш взгляд, у больных СД не удалось выявить достоверной корреляции количественных показателей кальциноза атеросклеротических субстратов коронарных артерий и БЦА с возрастом ($r = 0,55$, $p = 0,12$; $r = 0,31$, $p = 0,07$ соответственно). При этом у пациентов без СД 2-го типа отмечена достоверная прямая связь возраста и количественных показателей КИ как коронарных артерий ($r = 0,68$; $p = 0,0002$), так и БЦА ($r = 0,71$; $p = 0,009$). Полученные данные подтверждают потенцирующее влияние нарушения углеводного обмена на течение атеросклероза, в частности на развитие атерокальциноза. Оценка кальцификации сосудистой стенки у больных СД требует отдельного рассмотрения, и результаты не могут быть перенесены на всю популяцию.

По данным МСКТ-ангиографии у всех пациентов (100 %) были выявлены стенозы коронарных артерий, являющиеся в большинстве случаев гемодинамически значимыми, с сужением эффективного просвета артерии более 50 % (табл. 3).

При выявлении стенотического атеросклеротического поражения качество контрастирования позволяло дифференцировать кальцификат и мягкотканый компонент от просвета артерии. Плотность контрастирования в проекции изучаемых артерий составила в среднем $+287,5 \pm 49,4$ ед. Н. Стенозирующее поражение БЦА выявляли реже, и значимость стенозов была ниже. Однако у 68 (72,4 %) исследуемых выявили увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий 1 мм и более, что расценивали как признак атеросклеротического поражения. Нарушения проходимости позвоночных артерий вследствие атеросклеротического поражения не выявлены ни в одном случае. При проведении МСКТ-ангиографии коронарных артерий и БЦА в исследуемой выборке не было отмечено ни у одного нежелательного явления или побочной реакции на введение рентгеноконтрастного препарата.

Таблица 3

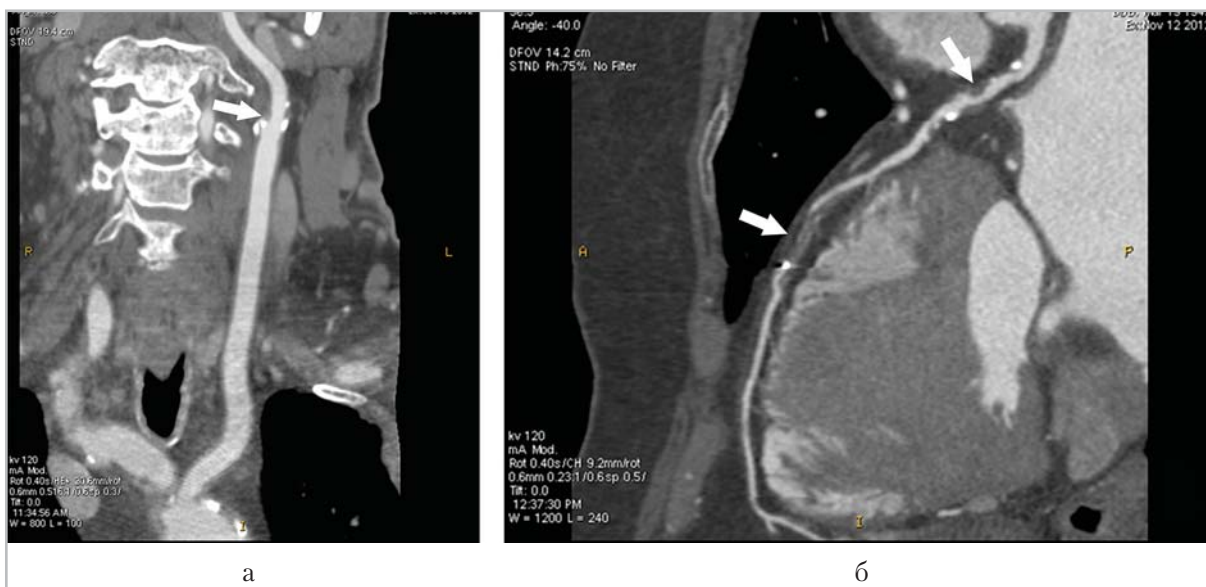
Распространенность стенотических поражений коронарных и каротидных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (n = 94)

Стеноз, %	Коронарные артерии	Каротидные артерии
0	0	68 (72,3 %)
< 30	13 (13,8 %)	5 (5,3 %)
30–50	25 (26,6 %)	14 (14,9 %)
> 50	56 (59,6 %)	7 (7,4 %)

В группе пациентов с МФА увеличение КИкор достоверно коррелирует с нарушением проходимости коронарного русла независимо от возраста, пола и сопутствующего СД ($R2 = 0,76$, $p = 0,025$). В отношении БЦА таких связей не прослеживается. Объяснением отсутствия ассоциации кальциноза и сужения эффективного просвета каротидных артерий может служить то, что мы имеем дело с иной гемодинамической и анатомической моделью артериального русла, отличной от коронарных сосудов. Атеросклеротическая кальцификация в 89 % наблюдений определялась только в области бифуркации сонных артерий и сочеталась с относительно небольшим мягкотканым компонентом. Стеноз артерии при этом может быть как значимым, так и не вызывать гемодинамических нарушений. В то время как в коронарных артериях кальцинированная часть бляшки сопровождается выраженным мягкотканым компонентом и

вызывает в большинстве случаев значительное сужение просвета (см. рис. а, б).

Увеличение ТКИМ, по данным ультразвуковой диагностики, сопровождается изменениями каротидных артерий с формированием депозитов кальция в стенке сосуда. При проведении корреляционного анализа определяется четкая прямая связь между увеличением ТКИМ и объемом кальциевого депозита ($r = 0,69$, $p = 0,005$). Наряду с этим была выявлена обратная связь ТКИМ и ЭПКД ($r = -0,55$, $p = 0,039$). То есть распределение соединений кальция в субстрате атеросклеротической бляшки внутренней сонной артерии может носить более рассеянный характер при увеличении размеров бляшки и ее кальцинированного компонента. Учитывая риск развития инсульта и транзиторной ишемической атаки при увеличении ТКИМ, подобный характер кальциноза может также свидетельствовать о нестабильности атеросклеротической бляшки.



МСКТ-ангиограммы, реконструкция. Атеросклеротические бляшки левой внутренней сонной артерии без значимого сужения просвета сосуда (а) и передней нисходящей коронарной артерии с выраженным стенозом проксимального сегмента и окклюзией средней трети (б) отмечены стрелками

Выводы

Таким образом, в результате исследования отмечена высокая распространенность кальциноза сосудистого русла у больных МФА, особенно в старшей возрастной группе. Некоронарное сосудистое русло, в частности БЦА, подвергается кальцинозу в более поздние сроки. При этом плотность кальцификатов бляшек БЦА ниже, что может свидетельствовать о их нестабильности. Метод расчета эквивалентной плотности кальциевого депозита на основе данных МСКТ требует дальнейшего изучения, калибровки, сопоставления с рентгеновской плотностью бляшки. Тем не менее он зарекомендовал себя как чувствительный инструмент для оценки субклинических форм атеросклероза. По-прежнему остается неясной закономерность кальциноза при сахарном диабете, за счет чего происходит потенцирование кальциноза преимущественно БЦА. Дальнейшее проспективное наблюдение за данной группой больных с оценкой конечных точек поможет стратифицировать риски кардиocereбральных осложнений и определить место лучевых детерминант кальциноза в определении прогноза течения атеросклероза с поражением нескольких сосудистых бассейнов.

Список литературы

1. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска // Бюлл. НИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2007. Т. 8. № 5. С. 5–11.
2. Барбараи О. Л., Зыков М. В., Капиталан В. В., Барбараи Л. С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. № 8. С. 66–71.
3. Барбараи О. Л., Осокина А. В., Каретникова В. Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD-40 лиганда // Медицина в Кузбассе. 2010. № 2. С. 11–16.
4. Терновой С. К., Симицын В. Е., Гагарина Н. В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003. 144 с.
5. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2004. V. 24. P. 1161–1170.
6. Agatston A. S., Janowitz W. R., Hildner F. J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. 1990. V. 15. № 4. P. 827–832.
7. Fanning N. F., Walters T. D., Fox A. J. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia // Am J Neuroradiol. 2006. V. 27. № 2. P. 378–383.
8. Miralles M., Merino J., Busto M. et al. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography // Eur. J. of Vasc. and Endovasc. Surg. 2006. V. 32. № 5. P. 561–567.
9. Nandalur K. R., Baskurt E., Hagspiel K. D. et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT // Am. J. Roentgenol. 2005. V. 184 (1). P. 295–298.
10. Saba L., Montisci R., Sanfilippo R., Mallarini G. Multidetector row CT of the brain and carotid artery: a correlative analysis // Clin. Radiol. 2009. № 64. P. 767–778.