

УДК 616.127-005.4+616.13-004.6+616.13-003.84]-036-037-073-092

Сосудистая кальцификация: значимость в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца

Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Братусь

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальцификация, патогенез, субклинические формы

В настоящее время стало очевидным, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз, который лежит в ее основе, являются комплексной многофакторной патологией. Она не связана с каким-то одним или несколькими патогенетическими факторами или факторами риска, а определяется сочетанием индивидуальных особенностей генотипа, экспрессии и транскрипции генов с особенностями метаболизма, иммунного статуса [16]. В протеомных исследованиях идентифицировано более 150 отдельных биомаркеров сердечно-сосудистой патологии, и полагают, что только применение комплексного подхода к их анализу позволит получить интегрированную информацию о ее природе. Это предполагает целесообразность перехода от анализа какого-то одного белкового маркера к многомаркерному панельному анализу, и в ряде исследований показано, что его проведение повышает точность прогноза у пациентов с ИБС по сравнению с анализом традиционных факторов риска. Однако пока еще это не нашло отражения в современных принципах стратификации пациентов с высоким риском и в антиатеросклеротической терапии.

Широко используемый Фремингемский алгоритм базируется на традиционных факторах и является достаточно информативным для определения риска развития конечных точек у лиц с уже диагностированной ИБС. В то же

время, этот принцип не позволяет определять наличие атеросклероза или характер его прогрессирования на доклиническом этапе. Помимо этого, в нескольких крупных проспективных клинических исследованиях показано, что у ряда лиц с высоким уровнем риска сердечно-сосудистые явления не возникали, но развивались у лиц с низким уровнем риска [31].

Среди патогенетических факторов атеросклероза есть как первичные, лежащие в основе его возникновения, так и вторичные, которые появляются в динамике процесса и определяют характер его прогрессирования, а также факторы-«свидетели», которые только отражают те или иные изменения, но не являются достаточно специфичными и чувствительными. Модификация этих факторов далеко не всегда способствует предупреждению коронарных явлений как в популяции, так и у пациентов с ИБС. Поэтому их включение в анализ может только снижать его прогностическую значимость.

Для проведения эффективной первичной профилактики атеросклероза необходимо воздействие на его этиологические механизмы и факторы, которые лежат в основе начальных этапов патогенеза. Поэтому до настоящего времени на фоне разработки интегральных подходов к оценке патогенеза атеросклероза и ИБС не прекращаются поиски причинных факторов, воздействие на которые может способствовать

Братусь Виктор Васильевич, д. мед. н., проф., гол. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
Тел. +380 (44) 275-76-56. E-mail: victorbratus@yahoo.com

не только вторичной профилактике, направленной на предупреждение конечных точек, но и предупреждению развития процесса на самых ранних этапах.

Установлено, что атеросклероз начинается уже в детском возрасте, характеризуется наличием длительного субклинического периода и диагностируется только после развития сердечно-сосудистых явлений, которые часто имеют сразу фатальный характер. Это определяет насущную необходимость идентификации заболевания на ранней доклинической стадии.

Современные принципы стратификации сердечно-сосудистого риска основаны на определении относительно легко идентифицируемых факторов и биохимических маркеров. Бесспорно, что у подавляющего большинства пациентов с высоким риском есть субклинический атеросклероз, однако нельзя исключить его наличия и у лиц с низким традиционным риском. В последнее время в исследованиях MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [20], US High Risk Plaque Study [6] установлено наличие субклинического атеросклероза сонных артерий и у многих бессимптомных пациентов.

Помимо этого, использование балльной оценки риска у относительно молодых лиц дает заниженные результаты, и в исследовании 122 458 пациентов с клиническими проявлениями коронарной патологии у 9–13 % лиц моложе 55 лет не установлено традиционных факторов риска. В исследовании CARDIA, включавшем 5815 лиц в возрасте 18–30 лет, были сопоставлены лица с увеличенной толщиной комплекса интима – медиа (ТКИМ) и интенсивной кальцификацией венечных артерий (КВА) с низким 10-летним и высоким пожизненным риском и лица с низким риском как 10-летним, так и пожизненным. Полученные результаты показали связь атеросклероза с показателями, не включенными в стандартную шкалу оценки [2].

Благодаря значительному расширению методических подходов к визуализации сосудистой системы, в последние годы появилась возможность определения ранних признаков ремоделирования сосудистой стенки в виде увеличения суммарной ТКИМ, маловыраженных атеросклеротических бляшек (АБ). С помощью компьютерной томографии возможно определение наличия и выраженности кальцификации сосудистой стенки, которая в настоящее время рассматривается многими исследо-

вателями как один из самых ранних признаков ее атеросклеротического поражения. В то же время, этот принцип еще не нашел достаточно широкого использования в кардиологии для диагностики доклинического атеросклероза и определения риска развития важнейших кардиальных явлений.

Значимость сосудистой кальцификации в диагностике доклинических форм атеросклероза и в прогнозировании характера его клинических проявлений

Клинические исследования продемонстрировали возможность использования кальцификации как предиктора коронарного риска у бессимптомных пациентов, и в ряде популяционных исследований установлено преобладающее значение кальцификации над традиционными факторами. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) при наблюдении 6814 пациентов в течение 5 лет в 209 случаях отмечено развитие коронарных явлений. Среди этих лиц дислипидемию наблюдали только у 33 % исследованных, и предсказательная значимость КВА была статистически значимо выше [40].

Показано, что сосудистая кальцификация является характерной чертой атеросклеротического поражения; она особенно выражена у пациентов с сахарным диабетом (СД), в конечной стадии почечной недостаточности и является независимым предиктором сердечно-сосудистых явлений. При этом кальцификация позволяет прогнозировать также развитие острых форм течения ИБС, так как АБ с узлами кальциевых депозитов или микрокальцификацией тонкой фиброзной капсулы более подвержены разрушению, что ведет либо к быстрому прогрессированию АБ, либо к развитию инфаркта миокарда (ИМ).

КВА при длительном наблюдении является независимым предиктором сердечно-сосудистых явлений даже после исключения лиц с СД, и ее прогностическое значение сохраняется после учета традиционных факторов риска и содержания С-реактивного протеина (С-РП). Метаанализ 6 исследований, включивший 27 622 пациентов, свидетельствовал о возрастании риска развития сердечно-сосудистых явлений у лиц с наличием КВА в 4 раза на протяжении 3–5 лет наблюдения. Среди 6722 лиц без сердечно-сосудистой симптоматики риск развития кардиальных явлений составил 7,7

при интенсивности кальцификации 101–300 баллов и 9,7 – свыше 300 баллов. Среди 10 377 бессимптомных пациентов риск развития летального исхода от всех причин составил 1,64; 1,74; 2,54 и 4,03 при интенсивности кальцификации 11–100; 100–400; 400–100 и свыше 1000 баллов по сравнению с лицами, у которых интенсивность кальцификации не превышала 10 баллов [4]. В исследовании 4613 лиц на протяжении 4 лет балльная оценка КВА имела высокую прогностическую значимость относительно развития сердечно-сосудистых явлений, независимо от традиционных факторов риска и уровня С-РП [2].

В крупном популяционном исследовании с участием 4181 пациента установлена прямая зависимость между уровнем артериального давления, интенсивностью КВА и риском развития ИМ, инсульта или проведения коронарной реваскуляризации. У лиц с прегипертензией риск развития всех явлений составлял 2,05 при выраженности кальцификации от 1 до 99; 3,12 – от 100 до 399 и 7,72 – при индексе более 400, хотя механизмы этой связи пока не установлены [17].

На основании наблюдения 483 лиц с нормальным уровнем артериального давления в течение 6,6 года высказано предположение что сосудистая кальцификация предшествует развитию артериальной гипертензии (АГ) и является одной из ее причин, так как наличие исходной кальцификации сочеталось с возрастанием риска развития АГ в 1,73 раза, после учета всех метаболических показателей – в 1,63 раза [22].

Однако несмотря на то, что данные исследований КВА для оценки риска в бессимптомной популяции явились предметом более 2,5 тыс. публикаций, в настоящее время она еще недостаточно учитывается в руководствах, в страховых программах и в широкой клинической практике. Считается, что нет убедительных доказательств для рутинного проведения подобного исследования [24].

В большинстве проспективных исследований в качестве независимых предикторов развития острых коронарных явлений используются главным образом увеличение ТКИМ и наличие АБ. Однако при 10-летнем наблюдении 146 пациентов с ИБС лица, у которых развились острые явления, характеризовались большим объемом кальцификатов в венечных артериях и неровностью поверхности АБ, тогда как ТКИМ,

площадь АБ и значение балльной оценки ее выраженности не были связаны с риском дестабилизации. При проведении множественного регрессионного анализа первые два фактора оставались независимо связанными с риском острых явлений после учета пола, возраста, СД, дислипидемии, АГ, курения, хронического заболевания почек. Более того, когда пациенты были разделены на 4 группы соответственно выраженности кальцификации и неравномерности поверхности АБ, то в подгруппе с наибольшими значениями этих показателей был значительно более высоким риск развития острых явлений, и относительный риск между крайними подгруппами составил 3,82. На основании этих данных сделано заключение, что суммарный объем кальцификатов и неравномерность поверхности АБ имеют самостоятельное значение в оценке риска дестабилизации клинического течения ИБС. Интенсивное вмешательство у пациентов с этими признаками может предотвратить или замедлить прогрессирование атеросклероза еще до развития вторичных коронарных явлений [36].

Установлено, что расчетный уровень кардиального риска, определенный по ТКИМ сонных артерий, примерно вдвое, а по выраженности КВА – втрое выше, чем определенный по уровню С-РП. Эти данные означают, что понятие «субклинического» атеросклероза венечных сосудов значительно выходит за пределы прогностической значимости клинических факторов риска.

Предложена балльная оценка выраженности кальцификации: 0 – отсутствие кальцификации, 0–10 – минимально, 11–100 – мягко, 101–400 – умеренно и 400 – резко кальцифицированные АБ. Также оценивается в баллах, но реже используется общий объем кальцификации.

В рамках исследования HNR (Heinz Nixdorf Recall study) определялось влияние учета выраженности КВА на прогнозирование сердечно-сосудистого риска по сравнению с традиционными факторами у лиц с субклиническим атеросклерозом. 4129 участников в возрасте 45–75 лет были распределены на категории низкого (менее 10 %), промежуточного (10–20 %) и высокого (более 20 %) риска согласно принципу Фремингемской балльной оценки и алгоритму ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel). На протяжении 5 лет наблюдения кумулятивный риск коронарной смерти и нефатального ИМ отмечен в 2,3 %

случаев. Отсутствие кальцификации свидетельствовало о благоприятном прогнозе с риском порядка 0,16 % в год при всех уровнях риска по Фремингемской балльной оценке, тогда как возрастание уровня кальцификации сочеталось с возрастанием кумулятивного риска. В промежуточной фремингемской категории лица с низкой выраженностью кальцификации характеризовались низким уровнем риска (1,4 %). Однако наличие высокой степени кальцификации в этой группе проявлялось возрастанием риска до 8,7 %, что было аналогичным показателем в группе высокого риска по Фремингемской балльной оценке. В то же время, лица с высоким риском, но с малой выраженностью кальцификации характеризовались благоприятным прогнозом [29].

При нулевой степени кальцификации ежегодная частота развития коронарных явлений у бессимптомных пациентов в St. Francis Heart Study составила 0,12 %, в исследовании MESA – 0,11 %, в исследовании P. Raggi и соавторов длительностью 4,3 года – 0,11 %, при 10-летней длительности – 1,12 % [10]. В метаанализе результатов исследования 64 873 пациентов в течение 4,2 года частота развития коронарных явлений равнялась 0,13 % среди 25 903 лиц с нулевой выраженностью кальцификации по сравнению с 1 % среди 42 283 лиц с выраженностью более 0. В Heinz Nixdorf Recall Study при исследовании лиц без ИБС распространенность кальцификации низкой (100), промежуточной (100–300) и высокой (более 400) выраженности составила соответственно 73, 17 и 10 %. Относительный риск (отношение частоты событий в 75-м перцентиле к таковой в 25-м перцентиле) на протяжении 5 лет был равен 11,1 у мужчин и 3,2 – у женщин [24].

В ряде проспективных исследований показана предсказательная ценность индекса кальцификации, определенного на основе учета исходов, на уровне 12–15 % у лиц с низким риском, 52–66 % – у лиц с промежуточным и 34–36 % – у лиц с высоким риском, что свидетельствует о явном преимуществе учета индекса кальцификации по сравнению с балльной оценкой по Фремингемской балльной оценке.

Показатели нагрузочного тестирования у бессимптомных пациентов тесно коррелировали с выраженностью кальцификации. Положительный результат тестирования составил соответ-

ственно 1,3; 11,3 и 35,2 % при выраженности кальцификации менее 1, от 100 до 400 и более 400; в последней группе выраженность этих нарушений была угрожающей.

На основании накопленных к настоящему времени данных КВА представляется как наиболее сильный предиктор кардиальных явлений у бессимптомных пациентов, особенно в когорте промежуточного риска. В последующих динамических исследованиях установлено, что возрастание кальцификации сочетается как с ухудшением прогноза, так и с увеличением риска развития инсульта и застойной сердечной недостаточности (СН).

В популяционных исследованиях, как ретроспективных, так и проспективных, прогностическая значимость КВА резко превышала значимость всех факторов риска как отдельно, так и в их сочетании. В исследовании MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) продолжительностью от 3,8 до 14,5 года были включены 6814 пациентов. По сравнению с пациентами, имеющими нулевую степень кальцификации, риск развития острых коронарных событий составил 7,73 при выраженности кальцификации от 101 до 300 и 9,67 – при выраженности, превышающей 300. В 4 этнических или расовых группах удвоение выраженности кальцификации сопровождалось возрастанием риска коронарных явлений на 18–39 %.

У 4544 бессимптомных пациентов с помощью компьютерной томографии определяли прогностическую значимость кальцификации сосудов в различных областях. Кальцификация сонных артерий установлена у 32,2 % лиц, коронарных – у 55,8 %, грудной и брюшной аорты – соответственно у 38,2 и 54,8 %, подвздошных артерий – у 50,2 %. На протяжении 7,8 года наблюдения отмечено 163 летальных исхода, и риск их развития при кальцификации грудной аорты был равен 2,1, сонных артерий – 1,6, подвздошных артерий – 1,67, тогда как при КВА он достигал 3,4 [43].

В группе 2232 лиц при 5-летнем наблюдении риск коронарных явлений на фоне кальцификации выраженностью более 400 составил 5,36. Частота летальных исходов от всех причин среди 44 052 бессимптомных пациентов на 1000 пациенто-лет равнялась 0,87 – при нулевой кальцификации, 1,92 – при выраженности 1–10 и достигла 17,46 при выраженности кальцификации более 10.

На этом основании в эпидемиологических исследованиях при сравнении данных исследования бессимптомных лиц одного возраста, пола и этничности предложено рассматривать лиц с выраженностью кальцификации, превышающей 75-й перцентиль, как лиц с преждевременным атеросклерозом и высоким риском развития коронарных явлений, независимо от наличия традиционных факторов риска.

КВА является также независимым фактором развития острых явлений, и некальцифицированные АБ были обнаружены не более чем у 5 % больных с острым коронарным синдромом как в молодой, так и более возрастной популяциях. В недавно опубликованном метаанализе только у 2 (1,1 %) из 183 пациентов с острым коронарным синдромом установлено наличие АБ с нулевой выраженностью кальцификации.

Результаты исследований исходов у лиц с ИБС свидетельствуют также о том, что прогрессирование КВА сочетается со статистически значимым ухудшением прогноза. Так, при исследовании 813 бессимптомных пациентов в течение 2,1 года отмечено 45 случаев ИМ. Возрастание выраженности кальцификации отмечено у 47 % пациентов с развившимся ИМ и у 26 % – без него.

Прогрессирование кальцификации более чем на 15 % в год среди 4609 лиц, которым проводилась первичная профилактика, сочеталось с неблагоприятным прогнозом и возрастанием частоты летальности от всех причин в течение 3,1 года в 3 раза, что свидетельствовало об образовании новых АБ и неадекватности лечения. Напротив, прогрессирование КВА менее чем на 15 % в год у исследованных 495 бессимптомных пациентов, принимающих терапию статинами, сочеталось с мягким прогнозом, независимо от исходного уровня кальцификации, что являлось свидетельством стабилизации атеросклеротического процесса [30]. В популяции 495 бессимптомных пациентов, принимающих терапию статинами на протяжении 3,2 года, отмечен 41 случай развития ИМ. В обеих группах был практически равный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 120 мг/дл, однако в первой группе значительно преобладала годовая интенсивность прогрессирования кальцификации (42 по сравнению с 17 %).

Хотя выраженность кальцификации аорты и венечных артерий являются независимым пре-

диктором кардиоваскулярной летальности, влияние поражения этих двух сосудистых областей на прогноз существенно отличается, и кальцификация брюшной аорты в значительно большей степени, чем КВА, сочетается с летальностью от всех причин.

В настоящее время для оценки значимости отдельных факторов в кардиоваскулярном прогнозе применяется интегральный реклассификационный индекс (ИРИ), который определяется на основании исходов при учете новых биомаркеров по сравнению с традиционными факторами риска. В трех проспективных популяционных исследованиях процент пациентов с ИРИ, установленный по выраженности КВА, составил в среднем по всей популяции 19–25 %, в группе низкого риска – 1,6–15 %, промежуточного риска – 52,0–65,6 %, высокого риска – 34,0–35,8 %, что отражает высокую значимость учета индекса кальцификации в уточнении прогноза.

В группе лиц с промежуточным риском значение ИРИ по КВА (66 %) значительно превосходило значение эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии (2,4 %), лодыжечно-плечевого индекса (3,6 %), высокочувствительного С-РП (7,9 %), ТКИМ (10,2 %), семейный анамнез ранней ИБС (16 %).

Показано, что ИРИ как отдельных биомаркеров крови, включая ИЛ-8, миелопероксидазу, натрийуретический пептид типа В, так и их сочетания, не увеличивал прогностическую значимость Фремингемской балльной оценки (0,75 по сравнению с 0,73), тогда как учет ИРИ по КВА повысил ее до 0,84. Учет ИРИ комбинации биомаркеров не отражался и на значимости сочетания индекса Фремингемской балльной оценки и выраженности КВА.

Оценка выраженности КВА позволяет прогнозировать развитие СН. Так, у 1897 бессимптомных пациентов, прослеженных в Роттердамском исследовании в течение 6,8 года, риск ее развития возрастал по мере увеличения выраженности кальцификации и достигал пика (4,1) в группе с тяжестью кальцификации, превышающей 400, а ИРИ порядка 34 % являлся предиктором развития СН в большей степени, чем стандартные прогностические маркеры. Выраженность КВА может использоваться также в дифференциальной диагностике ишемической и неишемической кардиомиопатии, и у 120 пациентов с застойной СН наличие кальцификации сочета-

лось с чувствительностью 99 % относительно ишемической природы кардиомиопатии.

В двух крупных проспективных исследованиях показана также предсказательная значимость КВА относительно развития инсульта. В Heinz Nixdorf Recall Study, в котором наблюдались 4180 бессимптомных пациентов в возрасте 45–75 лет в течение 8,6 года, среднее значение индекса кальцификации составило 105 у лиц, у которых развился инсульт, по сравнению с 11 у тех, у которых инсульт не развился. В исследовании MESA на протяжении 9,5 года частота инсульта среди 6779 лиц увеличилась от 2 до 6,9 % при возрастании выраженности кальцификации от 0 до более 400 [50].

Данные свидетельствуют также об особой значимости кальцификации в неблагоприятном прогнозе у лиц с СД. При исследовании 5662 пациентов на протяжении 4,9 года частота коронарных событий у лиц с метаболическим синдромом во 2-м и 3-м тертилях выраженности кальцификации по сравнению с 1-м тертилем составила 2,3 и 4,1, тогда как при СД эти цифры были большими в 2 раза (MESA study).

Прогрессирование кальцификации интенсивностью более 30 % сочеталось среди 296 бессимптомных пациентов с СД с выживаемостью на протяжении 56 месяцев на уровне 79,6 по сравнению с 90,6 % среди 300 пациентов без СД.

Применение статинов в ряде исследований сочеталось с более интенсивным прогрессированием кальцификации, и в одном из них выраженность кальцификации венечных артерий возросла от 12 до 56 на протяжении 2 лет интенсивной липидснижающей терапии, несмотря на полную нормализацию уровня липидов. Это интерпретировалось как постепенное превращение некальцифицированных АБ в кальцифицированные. Однако более выраженное прогрессирование кальцификации сочеталось с возрастанием частоты коронарных явлений, что ставит эту теорию под сомнение и означает недостаточную антиатерогенную эффективность статинов.

В ряде крупных популяционных исследований сопоставлена прогностическая значимость Фремингемской балльной оценки и наличия кальцификации в диагностике субклинического атеросклероза. Атеросклероз устанавливался в правой и левой сонных артериях, брюшной аорте, правой и левой подвздошных артериях по

наличию АБ, в венечных сосудах – по наличию кальцификации. Исследуемые распределялись соответственно категориям риска – низкий (10 %), промежуточный (10–20 %) и высокий (20 %). Полученные данные свидетельствовали, что субклинический атеросклероз отсутствовал только у 42 % лиц с низким риском по Фремингемской балльной оценке, установлен у 52 % пациентов с низким риском, у 86 % – с промежуточным и у 95 % – с высоким риском. На этом основании сделано заключение о высокой распространенности субклинического атеросклероза в когорте лиц с низким риском, и примерно половина из этих лиц классифицируется как имеющая промежуточную или генерализованную форму процесса [39].

Особенно наглядно недостатки традиционных принципов оценки наличия субклинического атеросклероза проявляются при выявлении критериев для назначения статинотерапии. Она не рекомендуется пациентам с низким риском, хотя у 56 % из них есть субклинический атеросклероз, рассматривается индивидуально у пациентов со средним риском, из которых 79 % характеризуются наличием субклинического атеросклероза, и показана только пациентам с высоким риском.

Одновременное исследование ряда сосудистых областей при субклиническом атеросклерозе позволило установить значительное возрастание морбидности и летальности в условиях многососудистого поражения [5]. При 3-летнем наблюдении риск развития ИМ, инсульта или кардиальной летальности составлял 25,5 % у лиц с поражением сосудов в одной области и 40,5 % – при поражении в ряде сосудистых областей, а у пациентов с сочетанием поражения коронарных и периферических артерий риск возрастал вдвое. При этом тяжесть поражения венечных артерий не являлась предиктором будущих событий, и у 2/3 пациентов с острым коронарным синдромом выраженность стеноза не превышала 50 % [28].

О генерализованном характере сосудистого поражения при атеросклерозе свидетельствуют также данные о том, что ИБС является ведущей причиной смерти у лиц, выживших после инсульта, и риск его развития ИМ у лиц с бессимптомным стенозом сонных артерий выше, чем риск инсульта.

В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), включавшем 4184

бессимптомных пациентов в возрасте 40–54 лет, определялись выраженность атеросклеротического поражения сонной артерии, брюшной аорты и подвздошных артерий, а также проспективная значимость КВА в выявлении лиц с высоким риском. По выраженности субклинический атеросклероз классифицировался как фокальный (поражение в одной зоне), промежуточный (2–3 зоны) или генерализованный (4–6 зон).

Среди пациентов с низким 10-летним риском по Фремингемской балльной оценке наличие субклинического атеросклероза установлено у 63 % исследованных, промежуточная или генерализованная его форма – у 41 %. Распространенность АБ была наибольшей в илеофemorальной зоне (44 %), в сонных артериях (31 %) и аорте (25 %), тогда как КВА была установлена только в 18 % случаев.

При оценке 30-летнего риска 83 % лиц с высоким риском характеризовались наличием субклинического атеросклероза, который у 66 % классифицировался как промежуточный или генерализованный (рис. 1) [19].

В исследовании MESA получены аналогичные данные, что позволило сделать следующие выводы: а) субклинический атеросклероз

характеризуется высокой распространенностью среди бессимптомных лиц среднего возраста; б) на ранних стадиях атеросклероз поражает, прежде всего, сосуды илеофemorальной области; в) у большинства лиц, классифицированных по традиционной шкале как лица с высоким риском, обнаруживается субклинический атеросклероз, но он также обнаруживается примерно у 60 % лиц с низким риском и у 30 % – в промежуточной или генерализованной форме.

Среди лиц с отсутствием КВА почти у 60 % обнаружены АБ в других областях, то есть даже низкий риск и отсутствие КВА не означают отсутствия атеросклеротического процесса. У этих лиц только ультразвуковое исследование одновременно в ряде областей позволяет выявить лиц с повышенным риском развития коронарных явлений, которым показаны превентивные вмешательства.

Генерализованный характер атеросклеротического сосудистого поражения подтвержден результатами аутопсии 111 лиц, у 86 % из которых смерть наступила от некардиальных причин. Увеличение ТКИМ отмечено одновременно в сонных, коронарных, цереброваскулярных и

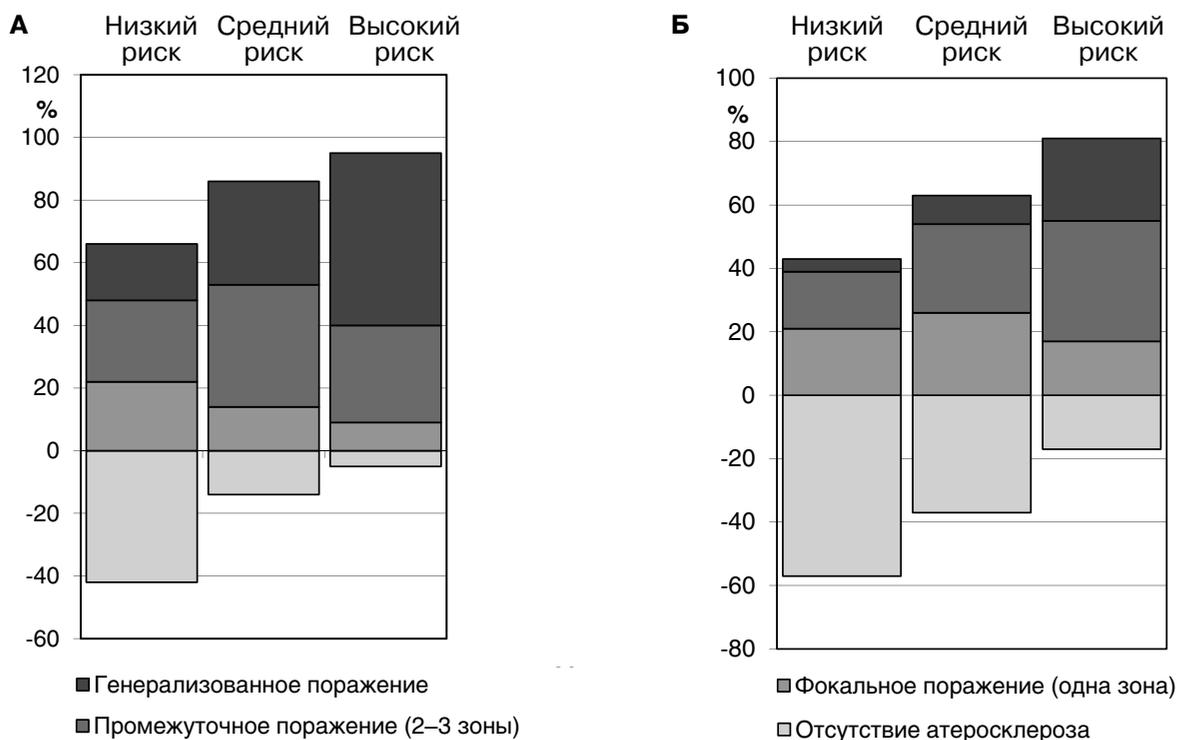


Рис. 1. Распространенность субклинического атеросклероза соответственно категориям Фремингемской балльной оценки 10-летнего (А) и 30-летнего риска (Б) [39].

подвздошных артериях, грудной и брюшной аорте. Наличие и выраженность некротического ядра в стенке исследованных артерий возрастали в соответствии с увеличением ТКИМ сонных артерий. Более того, одним из проявлений системного характера атеросклероза было сочетание поражения венечных сосудов со стенозом аортального клапана [25].

Гипотеза о генерализованном характере сосудистого поражения при атеросклерозе еще требует дальнейшего подтверждения, однако уже в настоящее время многие исследователи полагают, что мультитерриториальное ультразвуковое исследование является необходимым для диагностики атеросклероза на ранних стадиях развития, особенно в молодом возрасте, даже в отсутствие признаков КВА и биохимических маркеров атеросклероза.

Подтверждением этому являются результаты исследования CAFES-CAVE (Carotid-Femoral Ultrasound Morphology and Cardiovascular Events), в котором показано, что результаты сканирования только сонных или только бедренных артерий дают на 13–15 % заниженные данные прогноза при 10-летнем наблюдении по

сравнению с одновременным исследованием обеих сосудистых областей [7].

Помимо этого, необходимо учитывать, что в диагностике субклинического атеросклероза особое значение имеет исследование артериальных сосудов илеофemorального бассейна, поражение которых является важнейшим и ранним проявлением генерализованного сосудистого поражения. У лиц среднего возраста с низким риском в 82 % случаев обнаружен атеросклероз подвздошных артерий при нулевом значении КВА (рис. 2). Поэтому популяционное исследование периферических артерий является эффективным средством выявления атеросклероза на ранних стадиях развития, но пока еще исследованию этого бассейна традиционно уделяется значительно меньше внимания, чем исследованию сонных или венечных артерий.

Механизмы сосудистой кальцификации

Сосудистую кальцификацию традиционно рассматривали как следствие пассивного отложения кальция в некротизированные сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК). Однако результаты последних исследований свидетель-

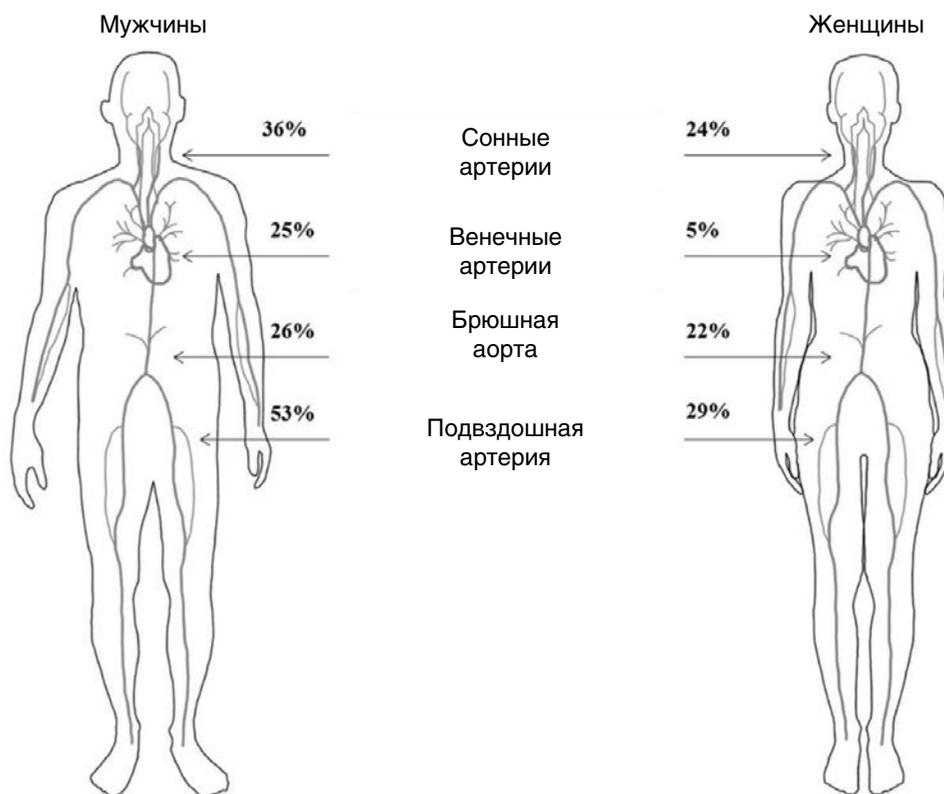


Рис. 2. Распространенность субклинического атеросклероза в отдельных сосудистых областях у мужчин и женщин.

ствуют о том, что этот процесс является тонко регулируемым и основан на фенотипическом переключении сосудистых клеток в остеобластические [2].

В популяционных исследованиях последних лет показано, что КВА, особенно в молодом возрасте, более часто и в более выраженной форме отмечается у пациентов с заболеваниями, которые сочетаются с воспалением. В то же время воспаление относится к числу важнейших патогенетических механизмов атеросклероза, и на этом основании было высказано предположение, что причиной сосудистой кальцификации является наличие активного воспалительного процесса.

Однако наличие связи между системным воспалением и КВА как маркера субклинического атеросклероза и предиктора явлений ИБС не является абсолютно достоверным. Так, в исследовании с участием 906 пациентов не выявлено статистически значимой зависимости между сосудистой кальцификацией и наиболее универсальными маркерами воспаления (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), С-РП, лептин, адипонектин). Более того, у женщин повышенная распространенность кальцификации сочеталась с увеличенным содержанием адипонектина в сыворотке крови, тогда как между уровнем лептина и выраженностью кальцификации отмечена обратная зависимость. Эти данные рассматривали как доказательство того, что КВА не связана с наличием системного воспаления, индуцированного ожирением [38].

В метаанализе 12 исследований связь между маркерами воспаления (С-РП, MMP-9, MCP-1, Lp-PLA2, интерлейкин-6, ФНО- α , bFGF) и сосудистой кальцификацией была слабой и полностью утрачивалась после учета индекса массы тела и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [23].

В то же время проведенные в последнее время фундаментальные исследования позволили установить зависимость между сосудистой кальцификацией и локальным воспалением в сосудистой стенке. Показано, что в зоне атеросклеротического поражения ГМК и миофибробластоподобные клетки под действием компонентов оксидативного стресса и медиаторов воспаления претерпевают остеогенную модификацию [26] и приобретают способность экспрессировать остеогенные белки, включая щелочную фосфатазу, остеокальцин, остеопонтин,

костный морфогенный белок (КМБ), коллаген I и II типов [15]. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, находящихся на диете западного типа, отмечено закономерное развитие кальциноза артерий и клапанов сердца, причиной чего явилось воспаление низкой градации.

Показано, что ФНО- α *in vitro* стимулирует минерализацию клеток аорты [47], и этот эффект у мышей с СД с отсутствием рецепторов ЛПНП устранялся инфликсимабом (моноклональными антителами к ФНО- α) в отсутствие изменений липидного профиля и содержания глюкозы натощак, но на фоне угнетения оксидативного стресса и снижения уровня 8-изопростапанов в сыворотке крови [2].

Недавно показано, что атеросклеротическая минерализация сочетается с воспалением на самых ранних стадиях [3]. Предполагают, что кальцификация может быть первичным звеном, тогда как атеросклероз на фоне кальцификации имеет вторичный характер. Причиной его развития является воспаление в сосудистой стенке в результате активации моноцитов, фагоцитирующих кристаллы гидроксипатита, с последующей продукцией провоспалительных медиаторов [34].

Первые факты, подтверждающие первичную роль воспаления в патогенезе сосудистой кальцификации, были получены на мышях с отсутствием белка остеопротегерина. У них отмечено развитие выраженного воспаления в сочетании с медианной и интимальной кальцификацией артерий и выраженным остеопорозом в результате интенсивного образования остеокластов в костной ткани. У мышей с отсутствием апоЕ угнетение экспрессии остеопротегерина сочеталось со значительным возрастанием выраженности сосудистого поражения с увеличением размера зон кальцификации и накоплением кальция в стенке аорты [8]. Остеопротегерин функционирует как антагонист ядерного фактора транскрипции – κ B (NF- κ B), активация которого приводит к дифференциации предшественников моноцитов в остеокласты [12]. Параллельно NF- κ B активирует экспрессию КМБ в ГМК сосудистой стенки, способствуя их остеогенной дифференциации. Показано, что уровень остеопротегерина в сыворотке крови повышен у пациентов с СД и у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, являясь сигналом отрицательной обратной связи и предупреждая избыточный эффект активации NF- κ B [46].

При кальцификации сосудов на фоне атеросклероза отмечено выраженное усиление экспрессии КМБ в эндотелии, ГМК сосудов и субинтимальных макрофагах. Наличие КМБ показано в АБ, и его экспрессия возрастает под действием ФНО- α , перекиси водорода, высокого внутрисосудистого давления, и обычно отмечается при СД, метаболическом синдроме, АГ [45].

Патогенетическая значимость КМБ отчетливо показана у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП. При их содержании на атерогенной диете применение ингибитора КМБ ограничивало повышение уровня ХС ЛПНП на 35 %, предупреждало возрастание сосудистого воспаления, остеогенной активности, кальцификации и развитие атеромы. В культуре гепатоцитов применение ингибитора КМБ ослабляло секрецию апоВ-100, свидетельствуя том, что КМБ не только определяет остеогенную активность, но и участвует в регуляции биосинтеза ЛПНП [45].

Процесс кальцификации ГМК регулируется более чем 20 морфогенными белками, которые относятся к семействам трансформирующего фактора роста β и ФНО- α . Остеогенное действие этих белков реализуется посредством их способности активировать NADPH-оксидазу с образованием активных форм кислорода, моноцитарного хемотаксического белка 1, циклооксигеназы 2-го типа, молекул межклеточной адгезии, активацией всей провоспалительной программы. Сосудистая кальцификация отмечается параллельно с обогащением крови лигандами КМБ, костно-специфических матриксных регуляторных протеинов и клетками фенотипа остеобластов и хондробластов, дифференциация которых сопряжена с КМБ [33].

Эндогенным ингибитором КМБ является матриксный Gla белок (MGP), который угнетает остеогенную дифференциацию и уменьшает сосудистое воспаление, кальцификацию и атеросклероз у мышей с отсутствием апоЕ [49]. Существенную роль в предупреждении сосудистой кальцификации играет фетуин – белок, продуцируемый печенью. Он связывается с фосфатом кальция и сохраняет его в растворимом состоянии. Показано, что воспаление сочетается со снижением уровня фетуина, чем способствует кальцификации сосудистой стенки. Однако недавно показано, что главным ингибитором сосудистой кальцификации является остеоопонтин, который интенсивно экспрессиру-

ется в почках и обнаруживается в моче в высоких концентрациях [44].

Характерно, что кальцификация аорты развивается даже при адекватной антиатеросклеротической терапии, включая аферез ЛПНП, применение статинов, эзетимиба и при существенной нормализации уровня ЛПНП. Показано отсутствие эффекта статинов в предупреждении кальцификации и стенозирования аортальных клапанов, и при наличии кальцификации липидоснижающая терапия оказывается малоэффективной [18].

Одним из важнейших медиаторов кальцификации, который сочетается как с системным воспалением, так и с атеросклерозом, является RAGE – мультилигандный рецептор продуктов гликоксидации. Об участии этого фактора в развитии сосудистой кальцификации косвенно свидетельствует тесная ее связь с СД, а также статистически значимая корреляция между интенсивностью КВА и содержанием глюкозы в крови натощак [42].

К числу наиболее важных лигандов RAGE относятся белки семейства S100/калгранулина, прежде всего – S100A12. Увеличенное его содержание в сыворотке крови у пациентов с СД, хроническим поражением почек, системной красной волчанкой, активным ревматоидным артритом сочетается с быстрым прогрессированием атеросклероза, развитием сосудистой кальцификации и возрастанием частоты сердечно-сосудистых явлений [32]. Помимо этого, противовоспалительное действие метотрексата у пациентов с РА возникало на фоне выраженного снижения уровня S100A12.

Основным источником S100/калгранулинов являются миелоидные клетки, и установлена прямая зависимость между экспрессией мРНК в циркулирующих моноцитах и содержанием белка S100A12 в сыворотке крови. В нормальных сосудистых ГМК экспрессия мРНК S100A12 не выявляется, но она индуцируется в ответ на повреждение эндотелия и действие липополисахаридов. В сердце у пациентов с ИБС осуществляется локальный синтез S100A12, что подтверждено выраженным градиентом его концентрации между аортой и коронарным синусом при проведении коронароангиографии [9].

S100A12 и другие соединения семейства S100/калгранулина участвуют в регуляции многих внутри- и внеклеточных процессов. Прежде

всего, они индуцируют трансформацию ГМК в клетки с низкой экспрессией сократительных белков, увеличенной способностью продуцировать кислородные радикалы, интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста β . Они также являются триггерами врожденного иммунного ответа, так как способны активировать специфические рецепторы мембраны воспалительных клеток, включая RAGE и TLR-4. Под действием S100A12 происходит высвобождение из тучных клеток гистамина и других цитокинов, включая ИЛ-6, MCP-1, и RAGE играют критическую роль в развитии этих эффектов.

У трансгенных мышей с целевой экспрессией S100A12 в ГМК отмечена коронарная и аортальная кальцификация с выраженностью, характерной для сочетания тяжелой гиперлипидемии и гипергликемии. При этом кальцификация сопровождается разрушением эластических волокон, появлением некротического ядра, внешним ремоделированием стенки.

Размер зоны поражения у трансгенных по S100A12 апоЕ-дефицитных мышей увеличен в 1,4 раза преимущественно за счет возрастания зоны кальцификации (45 по сравнению с 7 % в АБ венечных артерий и 18 45 по сравнению с 10 % – в АБ дуги аорты). В этих условиях значительно усиливается экспрессия в ГМК остеобластических генов и КМБ, и эта экспрессия предшествует сосудистой кальцификации [32].

Параллельно отмечается также возрастание содержания в плазме крови 8-изопростанов как маркера оксидативного стресса, который является одним из ведущих факторов остеобластической дифференциации ГМК и сосудистой кальцификации под действием S100A12. В основе развития оксидативного стресса в этих условиях лежит активация NADPH-оксидазы, и ее угнетение значительно ослабляло остеогенез в культуре ГМК.

Помимо этого, под действием S100A12 возникают условия, характерные для трансформации стабильного поражения в нестабильное, и в разрушенных атеросклеротических АБ венечных артерий при внезапной коронарной смерти закономерно отмечается гиперэкспрессия S100A12, особенно у лиц с СД [15]. Помимо того, транскрипционный анализ РНК, содержащихся в тромбоцитах, у пациентов с крупноочаговым ИМ позволил идентифицировать S100A8/9 как триггер атеротромбоза [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что S100/калгранулины могут рассматриваться как терапевтические мишени. В настоящее время квинолин-3 – калгранулин, относящийся к классу карбоксамидов (quinoline-3-carboxamides), проходит 3-ю фазу испытаний как антиревматический препарат. Показано, что его применение приводит к частичной регрессии АБ у мышей с отсутствием апоЕ посредством подавления активации RAGE. Препарат ABR-215757 (Paquinimod), который используется в лечении системной красной волчанки, связывает S100A9 в мононуклеарах периферической крови, уменьшает выраженность активации TLR-4 и RAGE. Его применение у мышей с экспериментальным атеросклерозом сопровождалось снижением активности воспаления и уменьшением зоны поражения на 20 %; уменьшался также размер некротической зоны, выраженность кальцификации интимы и меди, увеличивалось содержание ГМК в покрышке АБ [37].

Другим возможным провоспалительным медиатором кальцификации воспалительной природы является недавно идентифицированная конвертаза пропротеина субтилизина кексина типа 9 (PCSK9).

PCSK9 – фермент-гидролаза, относится к семейству пропротеиновых конвертаз. PCSK9 синтезируется в печени, секретируется в кровоток, образует комплексы с рецепторами ЛПНП; после интернализации образовавшегося комплекса в клетку происходит разрушение рецептора [41]. Нарушение способности PCSK9 разрушать рецепторы ЛПНП приводит к возрастанию их экспрессии на поверхности гепатоцитов и снижению уровня ХС ЛПНП в крови, тогда как гиперэкспрессия PCSK9 сочетается с развитием тяжелой гиперхолестеринемии [27]. Печеночная экспрессия PCSK9 регулируется через инсулин- и стерол-связывающий протеин-1 [13].

PCSK9 играет важную роль в гомеостазе ХС и мутации его гена, которые нарушают связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, приводят к увеличению эффективности их работы, к уменьшению концентрации ХС в крови и снижению риска развития ИМ. Поэтому PCSK9 является важной потенциальной мишенью для воздействий, направленных на снижение уровня ХС ЛПНП в крови [1]. В настоящее время в Европе уже зарегистрирован препарат эволюмаб (evolocumab), который представляет собой

моноклональные антитела – ингибиторы белка PCSK9. Препарат предназначен в первую очередь для пациентов с генетической предрасположенностью к повышению уровня ЛПНП и с непереносимостью статинов. В ряде исследований подтверждены эффективность и безопасность этого препарата, его способность снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Первое исследование связи между уровнем PCSK9 в сыворотке крови и особенностями коронарных АБ, определенных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, было проведено с участием 28 лиц с острым коронарным синдромом после первичного эффективного чрескожного коронарного вмешательства. В группе лиц с более высоким уровнем PCSK9 (более 334,5 мкг/л) были показаны значительно больший размер области кальцификации в проксимальных отделах пораженных сосудов (0,14 по сравнению с 0,06 мм²), больший объем АБ и площадь области фибром (соответственно 42,8 по сравнению с 33,8 % и 8,47 по сравнению с 8,36 мм²), тогда как содержание различных биохимических факторов атерогенеза и медиаторов воспаления в крови не отличалось в группах. Сделано заключение, что наличие гетерогенной точечной кальцификации зоны поражения характерно для нестабильной АБ, а повышенный уровень PCSK9 может сочетаться с прогрессированием АБ и развитием ее нестабильности [48].

Сосудистая кальцификация закономерно возникает в условиях проатерогенных нарушений липидного обмена, однако связь между этими явлениями имеет сложный характер. Так, у обезьян содержание на диете с ХС вызывает развитие атеросклероза и кальцификацию сосудистой стенки. После перевода животных на нормальную диету отмечено уменьшение выраженности атеросклероза, но не кальцификации. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, находящихся на обычной диете, развиваются гиперхолестеринемия и кальцификация аорты. Однако при содержании нормальных мышей на атерогенной диете уровень ХС в плазме крови поднимается в такой же степени, как и у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, но при этом кальцификация аорты не развивается. На этом основании была предложена гипотеза, в соответствии с которой белок рецепторов ЛПНП оказывает угнетающее влияние на остеогенные

сигнальные пути, процесс клеточной дифференциации и кальцификацию аорты независимо от уровня ХС ЛПНП в плазме крови [20].

Выводы

Балльная оценка сердечно-сосудистого риска, основанная на использовании традиционных его факторов, не обладает достаточной информативностью для диагностики субклинического атеросклероза, прогноза его прогрессирования и риска развития конечных кардиальных точек. Учет наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и прогноза его течения. Атеросклероз является генерализованным процессом, и одновременная визуализация сосудов в ряде бассейнов дает возможность детальной оценки его выраженности. Механизмы кальцификации могут являться мишенями для целенаправленных фармакологических вмешательств, воздействие на которые позволит в ближайшей перспективе существенно изменить характер развития и прогрессирования атеросклероза.

Конфликта интересов нет.

Все три автора работали над текстом статьи и одобрили ее окончательную версию.

Литература

1. Abifadel M., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. After the LDL receptor and apolipoprotein B, autosomal dominant hypercholesterolemia reveals its third protagonist: PCSK9 // *Ann. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 68. – P. 138–146.
2. Adler N., Singh-Manoux A., Schwartz J. et al. Social status and health: A comparison of British civil servants in Whitehall-II with European- and African-Americans in CARDIA // *Social Science Medicine.* – 2008. – Vol. 66. – P. 1034–1045.
3. Aikawa E., Nahrendorf M., Figueiredo J.L. et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo // *Circulation.* – 2007. – Vol. 16. – P. 2841–2850.
4. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // *Nature Rev.* – 2009. – Vol. 6. – P. 681–688.
5. Arad Y., Goodman K.J., Roth M. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study // *JACC.* – 2005. – Vol. 46. – P. 158–165.
6. Baber U., Mehran R., Sartori S. et al. Prevalence, impact and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage Study // *JACC.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1065–1074.
7. Belcaro G., Nicolaidis A.N., Ramaswami G. et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)) // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 156. – P. 379–387.

8. Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE/mice // *ATVB.*– 2006.– Vol. 26.– P. 2117–2124.
9. Bowman M.A.H, Gawdzik J., Bukhari U. et al. S100A12 in Vascular Smooth Muscle Accelerates Vascular Calcification in Apolipoprotein E–Null Mice by Activating an Osteogenic Gene Regulatory Program // *ATVB.*– 2011.– Vol. 31.– P. 337–344.
10. Calcagno C., Mulder W.J.M., Nahrendorf M., Fayad Z.A. Systems Biology and Noninvasive Imaging of Atherosclerosis // *NMR BIOMED.*– 2015.– Vol. 28.– P. 1304–1314.
11. Chen Z., Croce K., Sakuma M. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 2278–2284.
12. Cohen M.M. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates // *Am. J. Med. Genet.*– 2006.– Vol. 140.– P. 2646–2706.
13. Costet P., Carriou B., Lambert G. et al. Hepatic expression PCSK9 is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c // *J. Biol. Chem.*– 2008.– Vol. 281.– P. 6211–6218.
14. Derwall M., Malhotra R., Lai C.S. et al. Inhibition of Bone Morphogenetic Protein Signaling Reduces Vascular Calcification and Atherosclerosis // *ATVB.*– 2012.– Vol. 32.– P. 613–622.
15. Ding H.T., Wang C.G., Zhang T.L., Wang K. Fibronectin enhances in vitro vascular calcification by promoting osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells via ERK pathway // *J. Cell. Biochem.*– 2006.– Vol. 99.– P. 1343–1352.
16. Döring Y., Noels H., Weber C. The Use of High-Throughput Technologies to Investigate Vascular Inflammation and Atherosclerosis // *ATVB.*– 2001.– Vol. 32.– P. 182–195.
17. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension. Result of the Heinz Nixdorf Recall Study // *Hypertens.*– 2012.– Vol. 59.– P. 44–53.
18. Fantus D., Awan Z., Seidah N.G., Genest J. Aortic calcification: Novel insights from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 226.– P. 9–15.
19. Fernández-Friera L., Peñalvo J.L., Fernández-Ortiz A. et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study // *Circulation.*– 2015.– Vol. 131.– P. 2104–2113.
20. Fujino T.H., Asabab M.J., Kang Y. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion // *PNAS.*– 2003.– Vol. 100.– P. 229–234.
21. Gibson A.O., Blaha M.J., Arnan M.K. et al. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort: the MESA study // *JACC: Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 7.– P. 1108–1115.
22. Grossman C., Shemesh J., Dovrish Z. et al. Coronary Artery Calcification Is Associated With the Development of Hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 26.– P. 13–19.
23. Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 17.– P. 1–7.
24. Hecht H.S. Coronary Artery Calcium Scanning. Past, Present, and Future // *JACC: Cardiovascular. Imaging.*– 2015.– Vol. 8.– P. 579–596.
25. Iwakiri T., Yano Y., Sato Y. et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: Findings from autopsy analysis // *Atherosclerosis.*– 2012.– Vol. 225.– P. 359–362.
26. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.*– 2006.– Vol. 99.– P. 1044–1059.
27. Lambert G. Unravelling the functional significance of PCSK9 // *Curr. Opin. Lipidol.*– 2007.– Vol. 8.– P. 304–309.
28. Lewis J.R., Schousboe J.T., Lim W.H. et al. Abdominal Aortic Calcification Identified on Lateral Spine Images From Bone Densitometers Are a Marker of Generalized Atherosclerosis in Elderly Women // *ATVB.*– 2016.– Vol. 36.– P. 166–173.
29. Mahabadi A.A., Möhlenkamp S., Moebus S. et al.; Heinz Nixdorf Investigator Group. The Heinz Nixdorf Recall study and its potential impact on the adoption of atherosclerosis imaging in European primary prevention guidelines // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2011.– Vol. 13.– P. 367–372.
30. Martin S.S., Blaha M.J., Blankstein R. et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 77–86.
31. Mayr M., Zampetaki A., Wilen P. et al. MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarkers discovery // *ATVB.*– 2013.– Vol. 33.– P. 206–214.
32. Mori Y., Kosaki A., Kishimoto N. et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis // *Am. J. Nephrol.*– 2009.– Vol. 29.– P. 18–24.
33. Muteliefu G., Enomoto A., Jiang P. et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2009.– Vol. 24.– P. 2051–2058.
34. Nadra I., Mason J.C., Philippidis P. et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? // *Circ. Res.*– 2005.– Vol. 96.– P. 1248–1256.
35. Naoumova R.P., Tosi I., Patel D. et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response // *ATVB.*– 2005.– Vol. 25.– P. 2654–2660.
36. Nonin S., Iwata S., Sugioka K. et al. Plaque Surface Irregularity and Calcification Length Within Carotid Plaque Predict Secondary Events in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.*– 2016.– Vol. 34.– P. 12796.
37. Oesterle A., Bowman M.A.H. S100A12 and the S100/Calgranulins. Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets // *ATVB.*– 2015.– Vol. 35.– P. 2496–2507.
38. Patel J., Rifai M.A., Ayers C. et al. Inflammation and Coronary Artery Calcification in South Asians: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) Study // *Circulation.*– 2016.– Vol. 134.– P. 17316.
39. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Larson M.G. et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 3078–3084.
40. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303.– P. 1610–1616.
41. Quian Y.W., Schmidt R.J., Zbang Y. et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis // *J. Lipid. Res.*– 2007.– Vol. 48.– P. 1488–1498.
42. Rutter M.K., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Fasting glucose, obesity, and coronary artery calcification in community-based people without diabetes // *Diabetes Care.*– 2012.– Vol. 35.– P. 1944–1950.
43. Santos R.D., Rumberger J.A., Budoff M.J. et al. Thoracic aorta calcification detected by electron beam tomography predicts all-cause mortality // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 209.– P. 131–135.
44. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin. A Multifunctional Molecule Regulating Chronic Inflammation and Vascular Disease // *ATVB.*– 2007.– Vol. 27.– P. 2302–2309.
45. Shao J.-S., Cheng S.-L., Sadhu J., Towler D.A. Inflammation and the Osteogenic Regulation of Vascular Calcification. A Review and Perspective // *Hypertens.*– 2010.– Vol. 55.– P. 579–592.
46. Terekeci H.M., Senol M.G., Top C. et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*– 2009.– Vol. 117.– P. 119–123.

47. Tintut Y., Morony S., Demer L.L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo // *ATVB.*– 2004.– Vol. 24.– P. e6–e10.
48. Watanabe M., Hayashi F., Tokue M. et al. A Higher Levels of PCSK9 is Associated With Coronary Spotty Calcification in Patients With Acute Coronary Syndromes // *Circulation.*– 2016.– Vol. 34.– P. 20427.
49. Yao Y., Bennett B.J., Wang X. et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification // *Circ. Res.*– 2010.– Vol. 107.– P. 485–494.
50. Zavodni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L. et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Radiology.*– 2014.– Vol. 271.– P. 381–389.

Надійшла 20.02.2017 р.

Судинна кальцифікація: значення в патогенезі, діагностиці, клінічному перебігу й прогнозуванні кінцевих точок атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Братусь

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Проведено аналіз результатів сучасних клінічних та фундаментальних досліджень, присвячених проблемам діагностики доклінічного атеросклерозу, прогнозуванню його перебігу та ранньому визначенню ризику розвитку кінцевих кардіальних точок. Результати аналізу дозволяють зробити висновок, що в значній частині популяції середнього віку спостерігається безсимптомна доклінічна форма атеросклеротичного судинного ураження за відсутності традиційних чинників серцево-судинного ризику. Доведено, що кальцифікація судинної стінки належить до найважливіших та найбільш поширених патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу, найбільш ранніх та вірогідних його ознак. Крім того, атеросклероз є генералізованим процесом, і тому одночасна візуалізація судин у різних ділянках дозволяє значно підвищити точність його діагностики та визначення наслідків, особливо в поєднанні з урахуванням наявності та ступеня вираження судинної кальцифікації. Встановлені на цей час механізми кальцифікації можуть бути мішенню для фармакологічних впливів, що дозволить найближчим часом здійснити суттєвий вплив на характер прогресування атеросклерозу та загрозу розвитку його тяжких клінічних виявів.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, кальцифікація, патогенез, субклінічні форми.

Vascular calcification: its meaning in pathogenesis, diagnosis, clinical course and prognosis of atherosclerosis and ischemic heart disease outcome

T.V. Talaieva, V.A. Shumakov, V.V. Bratus

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In the work we analyzed results of the contemporary clinical and fundamental research on the problem of subclinical atherosclerosis diagnosis, predicting of its clinical course and earlier definition of the cardiac endpoints. The results of this analysis allow to conclude that silent atherosclerotic vascular damage is present in the significant part of the middle age population in absence of the traditional cardiovascular risk factors. The vascular calcification is one of the most important and prevalent mechanisms of atherosclerosis, the earliest and significant sign of its presence. Moreover, atherosclerosis is a generalized process. Simultaneous visualization of vessels in different vascular regions allows to improve significantly its diagnostic accuracy, especially in combination with defining existence and severity of vascular calcification. Mechanisms of atherosclerosis determined so far may be a target for medications slowing the progression of atherosclerosis and preventing clinical endpoints.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, calcification, pathogenesis, subclinical forms.