

## Кальциноз артерий сердца при коронарном атеросклерозе

М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, кальциноз, артерии сердца, воспаление, прогноз, ста-  
тины

Атеросклеротическая кальцификация бляшки – частое и тяжелое проявление атеросклероза со значительными клиническими последствиями [12, 60, 75]. В связи с этим является актуальной оценка взаимосвязи кальциноза коронарных артерий (КА) с факторами риска, выраженностью системного воспаления, сердечно-сосудистыми событиями и уязвимостью бляшки.

**Механизмы кальцификации артерий.** В качестве причины кальцификации бляшки указывают на центральную роль апоптоза гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов [52]. По некоторым данным, эндотелиально-мезенхимальные перемещения способствуют кальцификации атеросклеротических поражений [11]. Считается, что циркулирующие одноядерные клетки, экспрессирующие остеокальцин и костную щелочную фосфатазу, связываются с определенными компонентами бляшки у больных с ранним атеросклерозом КА [16]. Сначала адсорбируется кальций, а затем образуются аморфный фосфат кальция и октакальцийфосфат, которые затем превращаются в гидроксипатит и карбонатный апатит [26].

Также есть мнение, что помимо вторичных дистрофических минеральных отложений и гибели макрофагов, клетки гладкой мускулатуры сосудов могут дифференцироваться и экспрессировать костные белки, которые откладываются в минерализованные матрицы [5, 10]. Прорывом в понимании развития кальциноза сосудов стало его сходство с образованием

костной ткани и метаболизм, в котором эндотелиальные, мезенхимальные и гемопозитические клетки взаимодействуют между собой и отвечают на механические, воспалительные, метаболические и морфогенетические сигналы, контролирующие скелетную и артериальную минерализацию. Показано, что при атеросклерозе увеличивается выход универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда – в бляшки, где они «встраиваются» в повреждения, трансформируясь в клетки костной ткани. Таким образом, кальцификация бляшек рассматривается как нормальная реакция стволовых клеток на «неполадки» в сосудистой системе.

**Кальциноз и уязвимость атеросклеротической бляшки.** Очаговое накопление коронарного кальция в области атеросклеротической бляшки связано с воспалением и уязвимостью бляшки, тогда как диффузное накопление кальция ассоциируется со стабилизацией бляшек [37]. Данные гистопатологических методов исследования показывают, что при естественном течении атеросклеротического процесса очаги микрокальцификации на ранних стадиях бляшки по мере ее прогрессирования сливаются в более крупные очаги и в конечном итоге образуют плотные кальцинированные пласты [52]. Большие отложения снижают периферическое давление (нагрузку) на прилегающую бляшку, в то время как небольшие – повышают давление на их края. По мере прогрессирования кальцификации площадь этой границы вначале возраста-

ет, но, по мере слияния бляшек, уменьшается, что обусловлено обратной зависимостью между выраженностью кальцификации бляшек и их стабильностью. Теоретически, если отложение кальция становится более равномерным, уязвимость бляшки к разрыву уменьшается [21]. Может показаться парадоксальным, что кальциноз КА оказывает защитное влияние, в то время как многочисленные исследования показали ухудшение прогноза и увеличение сердечно-сосудистых осложнений при увеличении коронарного кальциевого индекса (ККИ). Это противоречие, возможно, указывает на то, что, пока кальцинированная бляшка непосредственно не является причиной острого события, степень кальцификации КА выступает маркером атеросклероза и свидетельствует о более выраженном поражении атеросклерозом КА. Содержание кальция выше в развитых фиброкальцинированных бляшках и в нестабильных в прошлом бляшках, в то время как в более молодых нестабильных бляшках имеются только очаги кальцинозов, что указывает на активную роль кальция в эволюции и стабильности бляшки [52]. При оценке прогностической ценности коронарной кальцификации для значительного (более 50 %) стеноза по сравнению с обычными факторами риска было установлено, что у симптомных пациентов оценка коронарной кальцификации является более точным предсказателем значительного стеноза КА по сравнению с обычными факторами риска [49].

**Кальциноз коронарных артерий и сердечно-сосудистые факторы риска.** Считается, что кальциноз КА и аорты отражает хроническое воздействие факторов риска при атеросклерозе [25]. Большинство исследований подтверждают взаимосвязь между повышенным ККИ и более высоким числом традиционных факторов риска [30]. Увеличение возраста пациентов ассоциируется с более высоким содержанием кальция в артериальных сосудах [3, 33]. Уровень ККИ статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами аналогичного возраста [3]. При этом не выявлено особенностей прогностической ценности коронарного кальция по гендерному признаку [22].

ККИ и уровень кальция в аорте значимо выше у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [3]. Однако при семейной гиперхолестеринемии систолическое артериальное давление, возраст и мужской пол были слабо связаны с кальци-

фикацией КА [38]. По сравнению с контрольной группой гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия ассоциируется с высокой распространенностью субклинической кальцификации аортального клапана, подчеркивая решающую роль метаболизма холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в кальцификации аортального клапана [68].

У пациентов с повышенным уровнем липопротеинов (а) был значительно более высокий риск прогрессирования кальцификации КА после четырех лет наблюдения, что указывает на важную роль липопротеинов (а) в коронарной кальцификации [15]. Есть данные об ассоциации между содержанием липопротеинов апоВ у людей молодого и среднего возраста и уровнем кальция в КА независимо от базовых традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [76].

Сахарный диабет (СД) традиционно ассоциируется с сосудистой кальцификацией [3]. Однако не обнаружено никаких различий в степени кальцификации бляшек и составе бляшек между пациентами с СД и без СД. По-видимому, это связано с тем, что при СД развивается другой тип кальцификации (склероз Monckeberg), который в отличие от атеросклеротической кальцификации (локализующейся в интимальном слое, протекающей с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов), характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности одной или нескольких эластических слоев меди сосуда [19, 66]. У больных СД содержание кальция в бляшках обратно коррелирует с моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (MCP-1) и интерлейкином 1 $\beta$ , в то время как прямая корреляция экспрессии фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) прослеживается у лиц без СД и теряется при СД. СД, по-видимому, изменяет отношение между составом кальция бляшки и воспалением (обратная связь). Эти результаты свидетельствуют, что механизмы и клиническая значимость атеросклеротической кальцификации сосудов у больных СД могут быть иными, чем у пациентов без СД [42].

**Воспаление и кальцификация коронарных артерий.** Остается открытым вопрос, ускоряет ли воспаление отложение кальция в сосудистую стенку [45]. Есть данные, что кальциноз в интима сосуда сам по себе может индуцировать воспаление и дальнейшую кальцификацию (пря-

мая причинно-следственная связь) с последующим прогрессирующим уже имеющимся исходных отложений кальция. При наследованных формах кальцинирующей васкулопатии были определены ответственные гены [18].

Кальцификация сосудов считается многофакторным процессом и включает в себя нарушения метаболизма фосфатов, активное воспаление с последующим окислительным стрессом [33], изменения в системных метаболических факторах (гипергликемия и гиперлипидемия). Цитокины, высвобождаемые воспалительными клетками, вызывают апоптоз гладкомышечных клеток или трансдифференцировку гладкомышечных клеток к остеохондрогенным фенотипам, которые вносят вклад в отложение минералов в бляшках. Кальций, высвобождаемый в апоптотических тельцах, образует очаг микрокальцификации, вызывая циклы воспаления, тем самым делая бляшку более восприимчивой к разрыву [7, 63, 77]. Слияние микрокальцинаций с образованием макрокальцификации может фактически обеспечить защиту бляшки от повреждения [17, 34]. Воспалительные цитокины могут также стимулировать экспрессию остеогенных факторов транскрипции с помощью гладкомышечных клеток [36, 59, 71]. В качестве ключевого цитокина был установлен ФНО- $\alpha$ , высвобождаемый преимущественно макрофагами. Частицы фосфата кальция индуцируют экспрессию и высвобождение ФНО- $\alpha$ , который усиливает кальцификацию через свой рецептор TNFR1 [6]. Помимо промотирования апоптоза и накопления апоптотических тел, ФНО- $\alpha$  также является активатором остеогенного программирования в гладкомышечные клетки [7]. Показано, что ФНО- $\alpha$  *in vitro* стимулирует минерализацию клеток аорты [70]. Интерлейкин 1 $\beta$  является другим воспалительным цитокином, который, как было показано, влияет на кальцификацию сосудов [31]. Выявлено, что матриксные везикулы, полученные из клеток гладких мышц и макрофагов, могут индуцировать эктопическую кальцификацию сосудов [73]. Предполагается, что коронарная кальцификация развивается как иммунный ответ на повреждение эндотелия или окислительный стресс у лиц с СД и, следовательно, является частью естественной защиты. Это может объяснить, почему кальций защищает бляшку от разрыва и почему на него не влияют липидснижающие агенты [48].

Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы клеточной сосудистой адгезии (VCAM-1), могут быть важными факторами, способствующими развитию и прогрессированию атеросклероза. Однако эти молекулы не были связаны с кальцификацией КА [9]. Существует мнение, что кальцификация КА не связана с наличием системного воспаления, индуцированного ожирением [53]. В метаанализе 12 исследований связь между маркерами воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, матриксная металлопротеиназа-9, MCP-1, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub>, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$ , основной фактор роста фибробластов) и сосудистой кальцификацией была слабой и полностью утрачивалась после учета индекса массы тела и общепризнанных факторов сердечно-сосудистого риска [28]. При оценке ассоциации базовых уровней высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и циркулирующего фактора VII с прогрессией накопления коронарного кальция у здоровых женщин среднего возраста выявлено, что только ингибитор активатора плазминогена-1 связан с прогрессирующим накоплением коронарного кальция [74].

Хотя и выявлена ассоциация между уровнем кальция в КА и воспалительными маркерами, однако во многих исследованиях, в которых была обнаружена положительная связь, эта ассоциация исчезала после соответствующей коррекции на наличие факторов риска [28]. По нашим данным, с учетом традиционных факторов риска активное иммунное воспаление способствует начальному процессу откладывания кальция в коронарных сосудах. Вместе с тем, выраженный кальциноз оказывает тормозящее влияние на уровень иммунного воспаления в артериях сердца [2].

**Кальциноз коронарных артерий и риск сердечно-сосудистых событий.** В настоящее время риск сердечно-сосудистых событий возрастает почти линейно с увеличением ККИ. Отсутствие кальцификации КА ассоциируется с низким годовым риском сердечно-сосудистых событий – 0,06–0,11 % и 10-летней выживаемостью 99,4 %. Само присутствие коронарного кальция не несет четкой прогностической информации: относительный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) варьирует от 1,36 до 10,75. У пациентов с высоким ККИ

относительный риск достаточно высокий. Так, у больных с ККИ 400 ед. и выше риск возрастает до 26 раз по сравнению с лицами без кальциноза КА. Для пациентов с очень высоким ККИ – 1000 ед. и выше – риск возникновения инфаркта миокарда и/или коронарной смерти в течение 1 года составляет более 25 %. Установлена тесная взаимосвязь между общей смертностью и увеличением ККИ и ухудшение прогноза с ростом числа кальцинированных сосудов [12].

Количественное определение кальцификации КА позволяет существенно уточнить прогноз у пациентов с ИБС, особенно в группе с промежуточной степенью риска, по сравнению с оценкой только традиционных факторов риска по уже существующим алгоритмам (Фрамингемская шкала риска (Framingham Risk Score, FRS), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III и шкала оценки риска SCORE), что позволяет потенциально уменьшить частоту осложнений в общей популяции. Включение данного показателя в алгоритмы расчета риска возникновения осложнений ИБС статистически значительно повышает чувствительность, специфичность и точность прогнозирования на 14–36 %, что сравнимо или превышает показатели для других инструментальных методов обследования, позволяющих диагностировать субклинические проявления атеросклероза (высокочувствительный С-реактивный белок, толщина интима – медиа сонной артерии, лодыжечно-плечевой индекс), особенно в промежуточной группе риска [1, 24, 54, 64, 75].

Считается, что оценка кальция в КА уточняет риск преждевременной ИБС, что можно использовать для выявления пациентов с высоким риском [44]. Оценка кальцификации КА улучшает прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста и является предиктором развития деменции и коронарных событий у этих пациентов [67]. Кальцификацию КА относят также к надежным независимым факторам риска для прогнозирования цереброваскулярных событий [51].

Уровень кальция КА для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет рекомендации класса IIa для промежуточного уровня (от 10 до 20 %) и класса IIb для низкого уровня (от 6 до 10 %) риска [61]. Тем не менее, на сегодняшний день не разработано ни одного суммарного показателя риска с включением коронарного кальция [39].

Потенциально динамика кальцификации может иметь большее прогностическое значение, чем большинство традиционных параметров риска, представляющих собой статические параметры. Например, если базальный уровень ККИ отражает уже имеющееся проявление атеросклероза, то его динамика может адекватно отражать текущую активность заболевания и оценивать изменения с течением времени или под влиянием терапевтических вмешательств. Прогрессирование кальцификации КА и увеличение объема бляшки свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Напротив, уменьшение объема бляшки и некротических масс при терапии часто связано со стабилизацией бляшки и улучшением клинических результатов [65].

При длительном наблюдении увеличение количества кальция в КА было в значительной степени связано с более высоким риском возникновения смерти от всех причин среди пациентов с очень низким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, оценка этого показателя может быть потенциально полезным инструментом для стратификации риска у лиц с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [46].

**Влияние статинов на кальциноз коронарных артерий.** Учитывая патофизиологические механизмы и известные эффекты статинов, было высказано предположение о том, что динамике роста ККИ можно использовать при оценке эффективности лечения этой группой препаратов, хотя доклинические исследования *in vitro* показали прокальцифицирующие эффекты статинов [40]. В нескольких небольших рандомизированных клинических исследованиях, проведенных для тестирования этой гипотезы, было показано, что несмотря на статистически значимое снижение уровней ХС ЛПНП и С-реактивного белка в группе получавших статины, ККИ у этих пациентов статистически значимо не изменялся или даже незначимо повышался [29, 57, 62, 69]. При высокоинтенсивном лечении статинами отмечено уменьшение объема атеромы, увеличение процента кальцинирования бляшек и снижение процента фиброзной ткани бляшек. Обнаружено также небольшое, но значимое уменьшение объема некротического ядра [40]. Низкие дозы статинов в меньшей степени, но также способствовали кальцификации бляшки. Предполагается, что прокальцифицирующий эффект статинов, возможно, опосредован плей-

отропными механизмами, не связанными с метаболизмом липопротеинов [55]. Существует мнение, что при отсутствии кальция в КА эффект терапии статинами будет небольшой [47].

Таким образом, несмотря на то, что статины приводят к регрессу атеросклеротической бляшки, снижению уровней ХС и уменьшению клинических событий, они способствуют кальцификации коронарной атеромы.

С одной стороны, как говорилось ранее, большое количество кальция в КА является фактором повышенного риска сердечно-сосудистых событий [20], с другой стороны – увеличение коронарного кальция с течением времени при лечении статинами может способствовать более стабильным характеристикам бляшки. Эта концепция подтверждается недавним исследованием, которое показало, что наличие плотных диффузных кальцинатов в бляшке может быть связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с наличием малых очагов кальция [17]. Увеличение количества кальция в бляшке может стать биологической основой для улучшенных клинических результатов. Эти данные дают представление о том, как статины могут стабилизировать бляшку помимо их влияния на ее регресс [55]. Характерно, что кальцификация аорты развивается даже при адекватной антиатеросклеротической терапии, включая аферез ЛПНП, применение статинов, эзетимиба при существенной нормализации уровня ЛПНП. Показано отсутствие эффекта статинов в предупреждении кальцификации и стенозирования аортальных клапанов [23].

Таким образом, в обзоре показано участие гладкомышечных клеток, макрофагов, стволовых клеток костного мозга в кальцификации артерий, влияние микрокальцификатов и диффузного накопления кальция на уязвимость бляшки. Уточнена связь между кальцификацией КА и такими основными факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, гиперхолестеринемия, СД. Представлены данные о влиянии воспаления на отложение кальция в сосудистой стенке и действии статинов на кальцификацию атеросклеротических бляшек. Оценка наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и прогноза его течения. Механизмы кальцификации могут являться мишенями для целенаправленных фармакологических вмешательств, воздействие на кото-

рые позволит в перспективе существенно изменить характер развития и прогрессирования атеросклероза.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование статьи – М.Л.; сбор материала, анализ данных литературы – И.Г., А.Л., Т.Г., написание статьи – И.Г., А.Л.*

## Литература

1. Копица Н.П., Дыкун И.Я. Возможности стратификации риска развития осложнений ИБС у пациентов без выраженной клинической симптоматики на основании количественного определения кальция в коронарных артериях // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – № 1. – С. 4–15.
2. Ломаковський О.М., Голикова І.П., Гавриленко Т.І. та ін. Системне запалення та кальциноз коронарних артерій у пацієнтів на стабільну ішемічну хворобу серця // Укр. кардіол. журн. – 2017. – Додаток 1. – С. 80.
3. Лугай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25–30.
4. Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Сосудистая кальцификация: значимость в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 2. – С. 85–98.
5. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24 (7). – P. 1161–1170.
6. Aghagolzadeh P., Bachtler M., Bijarnia R. et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$  // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 251. – P. 404–414.
7. 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. 116. – P. 2841–2850.
8. 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 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 158–165.
9. Bielinski S.J., Pankowa J.S., Lib N. et al. ICAM1 and VCAM1 polymorphisms, coronary artery calcium, and circulating levels of soluble ICAM-1: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 201, Issue 2. – P. 339–344.
10. Boström K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91 (4). – P. 1800–1809.
11. Boström K.I., Yao J., Guihard P.J. et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerotic lesion calcification // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 253. – P. 124–127.
12. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1860–1870.
13. Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters van Lennep J.E. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, Issue 1. – P. 278–283.
14. Cho I., Chang Hyuk-Jae, O'Hartaigh B. et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36 (8). – P. 501–508.
15. Cho J.H., Lee D.Y., Lee E.S. et al. Increased risk of coronary artery calcification progression in subjects with high baseline Lp(a) levels: The Kangbuk Samsung Health Study // Intern. J. Cardiology. – 2016. – Vol. 222. – P. 233–237.

16. Collin J., Gössl M., Matsuo Y. et al. Osteogenic monocytes within the coronary circulation and their association with plaque vulnerability in patients with early atherosclerosis // *Intern. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 181.– P. 57–64.
17. Criqui M.H., Denenberg J.O., Ix J.H. et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of Incident cardiovascular events // *JAMA.*– 2014.– Vol. 311.– P. 271–278.
18. Demer L.L., Yin T. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2014.– Vol. 34.– P. 715–723.
19. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification. Pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117.– P. 2938–2948.
20. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 1336–1345.
21. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. et al. Calcification in atherosclerosis: Bone calcification and chronic inflammation at the arterial crossroads // *PNAS.*– 2003.– Vol. 100 (20).– P. 11201–11206.
22. Engbers E.M., Timmer J.R., Ottavanger J.P. et al. Impact of Gender on the Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in Symptomatic Patients With Normal Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion // *Amer. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 118, Issue 11.– P. 1611–1615.
23. 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.
24. Geisel M.H., Bauer M., Hennig F. et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38 (23).– P. 1815–1822.
25. Gidding S.S., Rana J.S., Prendergast Ch. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age: The CARDIA Study / CLINICAL PERSPECTIVE // *Circulation.*– 2016.– Vol. 133 (2).– P. 139–146.
26. Gourgas O., Marulanda J., Zhang P. et al. Multidisciplinary Approach to Understand Medial Arterial Calcification Highlights // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2018.– Vol. 38.– P. 363–372.
27. Grossman Ch., Ehrlich S., Shemesh J. et al. Coronary Artery Calcium and Exercise Electrocardiogram as Predictors of Coronary Events in Asymptomatic Adults // *Amer. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 115, Issue 6.– P. 745–750.
28. Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 201, Issue 1.– P. 1–7.
29. Houslay E.S., Cowell S.J., Prescott R.J. et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 1207–1212.
30. Ibebuogu U.N., Ahmadi N., Hajsadeghi F. et al. Measures of coronary artery calcification and association with the metabolic syndrome and diabetes // *J. Cardiometab. Syndr.*– 2009.– Vol. 4 (1).– P. 6–11.
31. Ikeda K., Souma Y., Akakabe Y. et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2012.– Vol. 425.– P. 39–44.
32. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283.– P. 2810–2815.
33. Joshi F.R., Rajani N.K., Abt M. et al. Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation? A Substudy of the dal-PLAQUE Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (1).– P. 69–78.
34. Joshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C. et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383.– P. 705–713.
35. Joshi P.H., Patel B., Blaha M.J. et al. Coronary artery Calcium predicts Cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of Cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 246.– P. 367–373.
36. Lee H.L., Woo K.M., Ryoo H.M., Baek J.H. Tumor necrosis factor-alpha increases alkaline phosphatase expression in vascular smooth muscle cells via MSX2 induction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2010.– Vol. 391.– P. 1087–1092.
37. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 472–474.
38. Liiton R.C. M., Minamea M.H., Bortolotto L.A. et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 200, Issue 1.– P. 83–88.
39. McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M. et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1643–1653.
40. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P. et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events. Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis From the Multiethnic Study of Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35 (3).– P. 700–709.
41. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P. et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56.– P. 1613–1622.
42. Menegazzo L., Poncina N., Albiero M. et al. Diabetes modifies the relationships among carotid plaque calcification, composition and inflammation // *Atherosclerosis.*– 2015.– Vol. 241, Issue 2.– P. 533–538.
43. Möhlenkamp S., Lehmann N., Moebus S. et al. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57 (13).– P. 1455–1464.
44. Mulders T.A., Taraboanta C., Franken L.C. et al. Coronary artery calcification score as tool for risk assessment among families with premature coronary artery disease // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 245.– P. 155–160.
45. Nakahara T., Narula J., Strauss H.W. Calcification and inflammation in atherosclerosis: which is the chicken, and which is the egg? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (1).– P. 79–80.
46. Nakanishi R., Li D., Blaha M.J. et al. The relationship between coronary artery calcium score and the long-term mortality among patients with minimal or absent coronary artery risk factors // *Intern. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 185.– P. 275–281.
47. Nasir K., Bittencourt M.S., Blaha M.J. et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1657–1668.
48. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? // *Intern. J. Cardiology.*– 2017.– Vol. 228.– P. 11–22.
49. Nicoll R., Wiklund U., Zhao Y. et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: EuroCCAD study // *Intern. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 207.– P. 13–19.
50. Ó Hartaigh B., Valenti V., Cho I. et al. 15-Year prognostic utility of coronary artery calcium scoring for all-cause mortality in the elderly // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 246.– P. 361–366.
51. Osawa K., Nakanishi R., Budoff M.J. Is there a role for coronary artery calcification scoring in primary prevention of cerebrovascular disease? // *Atherosclerosis.*– 2017.– Vol. 257.– P. 279–287.
52. Otsuka F., Sakakura K., Yahagi K., Joner M. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2014.– Vol. 34.– P. 724–736.
53. 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. 173–186.
54. 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 (16).– P. 1610–1616.
55. Puri R., Nicholls S.J., Shao M. et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65.– P. 1273–1282.
56. Raggi P., Khan A., Arepali C., Stillman A.E. Coronary artery calcium scoring in the age of ct angiography: what is its role? // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2008.– Vol. 10.– P. 438–443.

57. Raggi P., Callister T.Q., Shaw U. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*– 2004.– Vol. 24.– P. 1272–1277.
58. Rohrmann S., Garmo H., Malmström H. et al. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 251.– P. 85–93.
59. Sallam T., Cheng H., Demer L.L., Tintut Y. Regulatory circuits controlling vascular cell calcification // *Cell. Mol. Life Sci.*– 2013.– Vol. 70.– P. 3187–3197.
60. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., Edwards W.D. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using non-decalcifying methodology // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31.– P. 126–133.
61. Sanz J. Coronary calcium score and the new guidelines: back to square one? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1669–1671.
62. Schmermund A., Achenbach S., Budde T. et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113 (3).– P. 427–437.
63. Shanahan C.M. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? // *Circulation.*– 2007.– Vol. 116.– P. 2782–2785.
64. Sharma R.K., Sharma R.K., Voelker D.J. et al. Cardiac risk stratification: Role of the coronary calcium score // *Vascular Health and Risk Management.*– 2010.– Vol. 6.– P. 603–610.
65. Shaw L.J., Narula J., Chandrasekhar Y. The never ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65 (13).– P. 1283–1285.
66. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11 (E).– P. 3–19.
67. Swardfager W., Black S.E. Coronary artery calcification: a canary in the cognitive coalmine // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (9).– P. 1023–1026.
68. Ten Kate G.R., Sven B., Dedic A. et al. Increased aortic valve calcification in familial hypercholesterolemia: prevalence, extent, and associated risk factors // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (24).– P. 2687–2695.
69. Terry J.G., Carr J.J., Kouba E.O. et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the Coronary Artery Calcification Treatment with Zocor [CATZ] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 1714–1717.
70. Tintut Y., Morony S., Demer L.L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo // *ATVB.*– 2004.– Vol. 24.– P. e6–e10.
71. Tintut Y., Patel J., Territo M. et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro // *Circulation.*– 2002.– Vol. 105.– P. 650–655.
72. Uretsky S., Chokshi N., Kobrinski T. et al. The interplay of physician awareness and reporting of incidentally found coronary artery calcium on the clinical management of patients who underwent non-contrast chest computed tomography // *Amer. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 115, Issue 11.– P. 1513–1517.
73. Wang J., Aikawa E., Aikawa M. Leukocyte-derived microparticles as proinflammatory mediators in atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (16).– P. 1442–1445.
74. Wang N.C., Matthews K.A., Barinas-Mitchell E.J.M. et al. Inflammatory / Hemostatic Biomarkers and Coronary Artery Calcium Progression in Women at Midlife (from the Study of Women's Health Across the Nation, Heart Study) // *Amer. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 118, Issue 3.– P. 311–318.
75. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39.– P. 225–230.
76. Wilkins J.T., Li R.C., Sniderman A. et al. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (2).– P. 193–201.
77. Wu M., Rementer C., Giachelli C.M. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment // *Calcif. Tissue Int.*– 2013.– Vol. 93.– P. 365–373.

Надійшла 12.06.2018 р.

## Кальциноз артерій серця при коронарному атеросклерозі

М.І. Лутай, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ*

В огляді показано участь гладеньком'язових клітин, макрофагів, стовбурових клітин кісткового мозку в кальцифікації артерій, вплив мікрокальцифікатів і дифузного накопичення кальцію на вразливість бляшки. Уточнено зв'язок між кальцифікацією коронарних артерій та такими основними факторами серцево-судинного ризику, як вік, гіперхолестеринемія, цукровий діабет. Представлено дані щодо впливу запалення на відкладання кальцію в судинній стінці та дію статинів на кальцифікацію атеросклеротичних бляшок. Оцінка наявності та виразності судинної кальцифікації дозволяє значно підвищити точність діагностики атеросклерозу та його прогноз. Механізми кальцифікації можуть бути мішенями для цілеспрямованих фармакологічних втручань, вплив яких дозволить у перспективі істотно змінити характер розвитку та прогресування атеросклерозу.

**Ключові слова:** атеросклероз, кальциноз, артерії серця, запалення, прогноз, статини.

## Calcification of the heart arteries in coronary atherosclerosis

M.I. Lutay, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, T.I. Gavrilenko

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

The review shows the participation of smooth muscle cells, macrophages, bone marrow stem cells in the calcification of arteries, the effect of microcalcifications and diffuse calcium accumulation on the vulnerability of plaque. The relationship between calcification of coronary arteries and such major factors of cardiovascular risk as age, hypercholesterolemia, diabetes mellitus has been clarified. Data on the effect of inflammation on calcium deposition in the vascular wall and the effect of statins on the calcification of atherosclerotic plaques are presented. Assessment of the presence and severity of vascular calcification can significantly improve the accuracy of the diagnosis of atherosclerosis and the prognosis of its course. Calcification mechanisms may be targets for pharmacological interventions, having significant impact on the development and progression of atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, calcification, heart arteries, inflammation, prognosis, statins.