

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-986>

Сосудистые кальцинаты молочной железы как проявление системного атеросклероза

© Баженова Д.А. *, Пучкова О.С., Ларина О.М.,
Мершина Е.А., Дячук Л.И., Каранадзе Н.А.,
Арутюнова Я.Э., Горбунов Р.М., Синицын В.Е.

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 27, к. 10, Российская Федерация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к социально значимым заболеваниям и являются одной из основных причин смертности среди женщин. Отсутствие эффективных и унифицированных методов скрининга препятствует уменьшению заболеваемости и распространенности ССЗ и смертности от них. Сосудистые кальцинаты в молочной железе могут стать одним из доступных инструментов стратификации риска ССЗ. Патогенез кальциноза средней оболочки артерий, известный как артериокальциноз Менкеберга, отличается от патогенеза атеросклероза интимы, возникающего в коронарных артериях. Тем не менее исследования подтверждают корреляцию между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и факторами риска ССЗ. К таким факторам относится атеросклероз коронарных артерий, выявляемый с помощью КТ-коронарографии.

Цель работы: изучение связи сосудистых кальцинов в молочной железе с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклерозом коронарных артерий, брахиоцефальных артерий и висцеральных ветвей брюшной аорты.

Материал и методы. 21 пациентка, находящаяся на стационарном лечении в отделении кардиологии, была обследована на наличие сосудистых кальцинов в молочных железах с помощью цифровой маммографии. Также всем пациенткам была выполнена КТ-коронарография с ангиографией брюшной аорты.

Результаты. Применение W-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни при ненормальном распределении показало взаимосвязь между наличием сосудистых кальцинов в молочной железе и кальциевым индексом ($p = 0,0028$), стенозами коронарных артерий ($p = 0,040$), кальцинозом стенки грудной аорты ($p = 0,035$) и стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ($p = 0,037$).

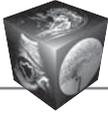
Заключение. Наличие кальцинов в стенках сосудов молочных желез коррелирует с более частым выявлением кальцинов в стенках коронарных артерий и более высоким кальциевым индексом.

Ключевые слова: маммография, скрининг рака молочной железы, сосудистые кальцинаты молочной железы, компьютерная томография, КТ-коронарография, атеросклероз коронарных артерий, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Баженова Д.А., Пучкова О.С., Ларина О.М., Мершина Е.А., Дячук Л.И., Каранадзе Н.А., Арутюнова Я.Э., Горбунов Р.М., Синицын В.Е. Сосудистые кальцинаты молочной железы как проявление системного атеросклероза. *Медицинская визуализация*. 2022; 26 (2): 113–124. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-986>

Поступила в редакцию: 02.02.2021. **Принята к печати:** 21.03.2022. **Опубликована online:** 15.05.2022.



Evaluation of breast arterial calcification as a predictor coronary artery calcification

© Daria A. Bazhenova*, Ol'ga S. Puchkova, Ol'ga M. Larina,
Elena A. Mershina, Larisa I. Dyachuk, Nino A. Karanadze,
Yana E. Arutyunova, Roman M. Gorbunov, Valentin E. Sinitsin

Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; 27-10, Lomonosovsky prospekt, Moscow 119192, Russian Federation

Cardiovascular diseases (CVD) are socially significant diseases and one of the main causes of death among women. There are no effective and uniform screening methods to prevent the prevalence and mortality of CVD. Breast artery calcifications may be one of the available tools for CVD risk stratification. The pathogenesis of calcification of the middle vessel wall, known as Mönckeberg's arteriosclerosis, is different from the pathogenesis of coronary atherosclerosis that coronary arteries. However, research data supports a correlation between breast artery calcifications and risk factors for CVD. These factors include coronary atherosclerosis, detected by CT-coronarography.

Purpose. To assess the prevalence of breast arterial calcification and to determine the association with cardiovascular risk factors, coronary artery calcification, atherosclerosis of brachiocephalic arteries and visceral branches of the abdominal aorta.

Material and methods. 21 patients were hospitalized in the cardiology department. The patients underwent digital mammography to detect breast arterial calcifications. All patients also underwent CT coronary angiography with angiography of the abdominal aorta.

Results. The use of the Wilcoxon-Mann-Whitney W-test with an abnormal distribution showed a correlation between the breast arterial calcifications and the calcium index ($p = 0.0028$), coronary artery stenosis ($p = 0.040$), calcification of the thoracic aorta wall ($p = 0.035$) and stenosis of the visceral branches of the abdominal aorta ($p = 0.037$).

Conclusions. The breast arterial calcifications correlates with a more frequent detection of calcifications in the walls of the coronary arteries and a higher calcium index.

Keywords: mammography, breast cancer screening, breast arterial calcification, coronary artery calcification, computed tomography, cardiovascular disease

The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Bazhenova D.A., Puchkova O.S., Larina O.M., Mershina E.A., Dyachuk L.I., Karanadze N.A., Arutyunova Ya.E., Gorbunov R.M., Sinitsyn V.E. Evaluation of breast arterial calcification as a predictor coronary artery calcification. *Medical Visualization*. 2022; 26 (2): 113–124. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-986>

Received: 02.02.2021.

Accepted for publication: 21.03.2022.

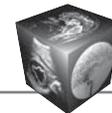
Published online: 15.05.2022.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности среди женщин. На настоящий момент отсутствуют унифицированные, широко распространенные методы ранней диагностики ССЗ у бессимптомных женщин. В то же время к другому социально значимому заболеванию относится рак молочной железы, и в данном случае в разных странах разработаны эффективные программы скрининга, включающие ежегодную маммографию для женщин 40 лет и старше. Показатели кальциатов в стенках коронарных артерий, полученные с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца, широко используются в определении прогноза ССЗ [1]. Выявление сосудистых кальциатов на маммограммах и указание их в протоколе может помочь в предостав-

лении персонализированного подхода для стратификации риска ССЗ. Текущие данные исследований показывают, что определение сосудистых кальциатов в молочной железе помогает пациентке и лечащему врачу обозначить тактику более активного выявления других факторов риска ССЗ и дальнейшего лечения.

Сосудистые кальциаты молочной железы, которые хорошо визуализируются на маммограммах, могут использоваться как потенциальный маркер стратификации риска ССЗ [2]. К преимуществам применения данного показателя в качестве маркера относится отсутствие дополнительных затрат или облучения, поскольку большинство женщин старше 40 лет ежегодно проходят скрининговую маммографию для исключения рака молочной железы [3].



Маммография позволяет характеризовать локализацию, распределение, особенности кальцинатов в молочной железе. Различные кальцинаты могут определяться при доброкачественных изменениях и злокачественных образованиях. К доброкачественным кальцинатам относятся сосудистые кальцинаты, определяемые, согласно классификации BI-RADS [4], как имеющие вид параллельных линий или линейных тубулярных структур, непосредственно связанных с кровеносными сосудами. Рентгенологи визуализировали подобные кальцинаты в течение многих лет, однако их распространенность и клиническое значение оставались неизвестными, пока J.K. Vaum и соавт. не провели первое клиническое исследование в 1980 г. и не обнаружили связь наличия сосудистых кальцинатов с сахарным диабетом (цит. по [5]).

Степень отложения кальция в стенках сосудов (интимы или меди) может варьировать, и это является важным критерием понимания связи с факторами риска сердечно-сосудистых событий. Кальцинаты в сосудах молочной железы представляют собой плоские отложения кальция в средней оболочке артерий, известные как артериокальциноз Менкеберга [6]. Данный процесс, опосредованный остеогенными регуляторными генами, запускает периферическое неокклюзионное утолщение стенок сосуда, повышая их ригидность [5, 6]. Указанный патогенез отличается от атеросклероза интимы, связанного с ишемической болезнью сердца (ИБС). Атеросклероз – воспалительный процесс, приводящий к отложению липидов в сосудистой стенке с последующим сужением просвета сосуда [3, 4, 7, 8].

Факторы, связанные с более высокой распространенностью сосудистых кальцинатов в молочной железе, помимо возраста, включают сахарный диабет, паритет (количество родоразрешений в анамнезе), хроническое заболевание почек и анамнез ИБС [7, 8]. Курение связано с более низкой распространенностью сосудистых кальцинатов в молочных железах, и в ряде опубликованных исследований [7, 9] не обнаружили значимой связи с артериальной гипертензией, ожирением, гиперлипидемией или семейным анамнезом ССЗ. Хотя обратная связь сосудистых обызвествлений молочных желез и курения кажется парадоксальной, этого можно ожидать, учитывая, что артериокальциноз периферических сосудов, который также локализуется в средней оболочке артерий, имеет аналогичную обратную связь с курением [10].

В различных исследованиях, в том числе проспективных, продемонстрирована статистически значимая связь между наличием кальцинатов

в сосудах молочной железы и ССЗ или ИБС независимо от других известных факторов риска ССЗ. М.Е. Matsumura и соавт. в 2013 г. провели исследование с участием 202 женщин и показали, что наличие сосудистых обызвествлений молочных желез было связано с оценкой кальциноза коронарных артерий > 400 с коэффициентом неравенства 22,6 [11]. L. Margolies и соавт. оценивали выраженность кальцинатов в сосудах молочной железы полуколичественным способом по шкале, основанной на количестве и длине вовлеченных сосудов и плотности кальцинатов [12]. В ходе исследования с участием 292 женщин был обнаружен скорректированный коэффициент неравенства 3,2 для выраженных сосудистых кальцинатов в молочной железе (оценка от 4 до 12) по сравнению с отсутствием сосудистых обызвествлений в молочных железах при прогнозировании коронарного кальциноза $> 0,38$. Это исследование помогает оценить потенциальную значимость количественного определения сосудистых кальцинатов в молочной железе. Относительно недавно Y.E. Yoop и соавт. провели крупнейшее на сегодняшний день исследование кальцинатов в сосудах молочной железы и коронарных артериях, в котором приняли участие 2100 пациентов из Реестра здоровья женщин по заболеваниям костей, молочной железы и коронарных артерий [13]. Корейские женщины, включенные в это исследование, были старше 40 лет, не предъявляли никаких жалоб, им были выполнены маммография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и КТ-коронарография в рамках комплексного медицинского обследования. После проведения многофакторного анализа было обнаружено, что сосудистые обызвествления в молочных железах статистически значимо связаны как с коронарным кальцинозом (коэффициент неравенства 2,87, 95%, $p < 0,001$), так и с наличием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (коэффициент неравенства 2,52, 95%, $p < 0,001$). Кроме того, авторы данной работы продемонстрировали, что включение кальцинатов в сосудах молочной железы в оценку 10-летнего риска ССЗ значительно увеличило площадь под кривой и улучшило изменение индекса переклассификации [13]. Данные исследования показывают, что наличие кальцинатов в сосудах молочной железы коррелирует с коронарным кальцинозом и может быть связано с риском наличия субклинической ИБС у бессимптомных женщин.

Материал и методы

В Медицинском научно-образовательном центре МГУ имени М.В. Ломоносова в период с 10.07.2020 по 07.10.2020 была обследована



21 пациентка европеоидной расы в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст составил 70 лет). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при Медицинском научно-образовательном центре Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова от 16.12.2019 (выписка из протокола № 7/19).

Все пациентки находились на стационарном лечении в отделении кардиологии, направляемыми диагнозами были: ИБС, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, желудочковая экстрасистолия. Только у одной пациентки не было артериальной гипертензии. У 2 пациенток в анамнезе был инфаркт миокарда. 5 пациенток имели в анамнезе злокачественные новообразования, из них у 2 – мастэктомия по поводу рака молочной железы. Все пациентки были некурящими.

Всем пациенткам проводилась рентгеновская маммография и КТ-коронарография. Исходно пациенткам выполнялась КТ-коронарография по направлению врача-кардиолога в рамках обследования по поводу ИБС. Также протокол КТ-коронарографии дополнялся визуализацией брюшной аорты и ее ветвей. Затем выполнялась рентгеновская маммография. У всех пациенток было взято добровольное информированное согласие на проведение исследования. Пациенткам за период госпитализации также была выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и проведен биохимический анализ липидного профиля.

КТ-коронарография проводилась на аппарате SOMATOM Drive фирмы Siemens (Эрланген, Германия, 2019). КТ-коронарография с ЭКГ-синхронизацией выполнялась в проспективном режиме в фазу 75% сердечного цикла, область сканирования включала расстояние от бифуркации трахеи до верхушки сердца. Дозовая нагрузка определялась по показателям DLP, для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,012 [14]. КТ брюшной аорты выполнялась в режиме Flash, время сканирования составляло 1,4–3 с, область сканирования включала расстояние от верхушки сердца до бедренных артерий. Дозовая нагрузка определялась по показателям DLP, для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,015 [14].

Кальциевый индекс (КИ) в коронарных артериях рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) (рис. 1).

Наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и вызванных ими стенозов определялось с помощью приложения “Cardiac” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) (рис. 2).

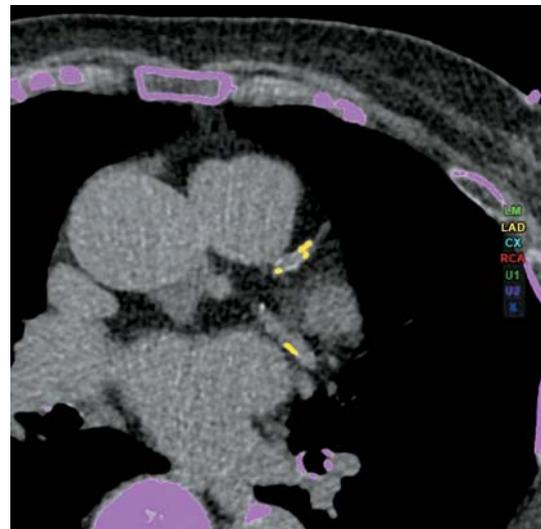


Рис. 1. Женщина 89 лет. КТ сердца, определение коронарного индекса с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия). Кальцинаты в передней межжелудочковой и огибающей артериях выделены желтым цветом.

Fig. 1. Woman, 89 years old. CT cardiac, determination of the coronary index using the “Ca score” application on the SYNGOVIA workstation.VB20 (Germany). Calcificates in the anterior interventricular and circumflex arteries are highlighted in yellow.

При анализе состояния брюшной аорты и ее ветвей на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) в сосудистом режиме использовался обобщенный параметр оценки стенозов: 0 – нет, 1 – в одном сосуде, 2 – более чем в одном сосуде (рис. 3).

Стенозы брахиоцефальных артерий оценивались с помощью метода УЗДГ.

Рентгеновская маммография выполнялась на аппарате Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare (Бюк, Франция, 2018). Маммография для каждой молочной железы выполнялась в двух стандартных проекциях: прямой (краниокаудальной, СС) и косой (латеромедиальной, MLO). Полученные изображения автоматически передавались на радиологическую информационную станцию с программным обеспечением фирмы GE Senolris1SP2.1.

Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы оценивалось при проведении рентгеновской маммографии в бинарной шкале (как “присутствуют” или “отсутствуют”). Оценке подвергались только сосудистые кальцинаты, определяемые, согласно классификации BI-RADS [4], как имеющие вид параллельных линий или линейных тубулярных структур, непосредственно связанных с кровеносными сосудами (рис. 4).

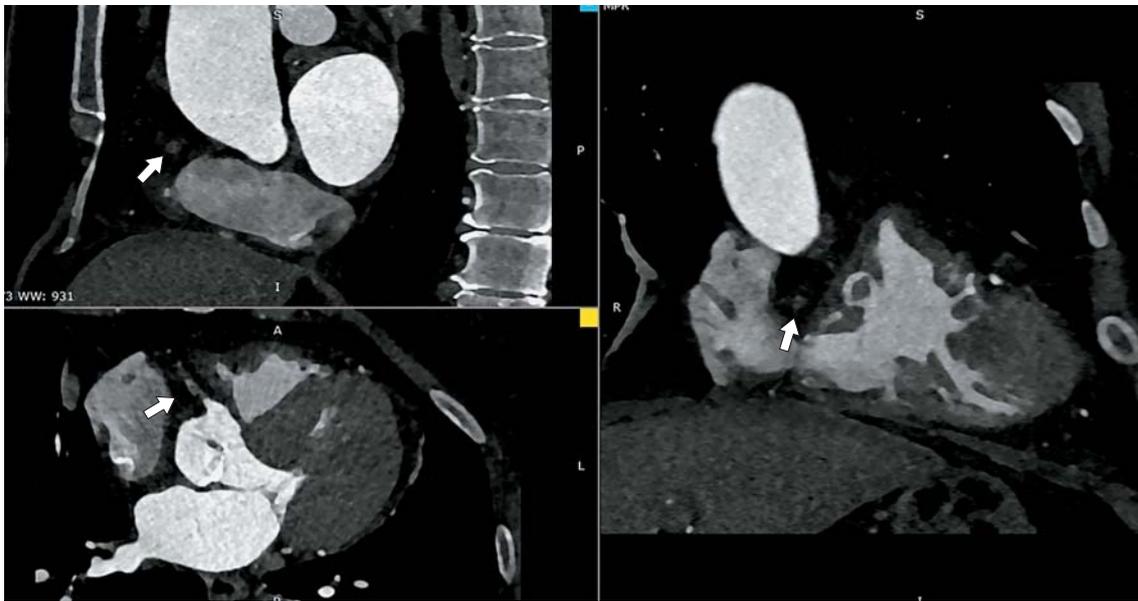


Рис. 2. Женщина 74 лет. КТ-коронарография, мультипланарная реконструкция, проксимальная окклюзия правой коронарной артерии (стрелки).

Fig. 2. Woman, 74 years old. CT-coronary angiography, multiplanar reconstruction, proximal occlusion of the right coronary artery (arrows).



Рис. 3. Женщина 86 лет. Смешанная атеросклеротическая бляшка в левой почечной артерии, приводящая к стенозу сосуда более 50% (стрелки). Также была выявлена большая опухоль печени (*), асцит (**).

Fig. 3. Woman, 86 years old. Mixed atherosclerotic plaque in the left renal artery, leading to vessel stenosis of more than 50% (arrows). A large liver tumor (*) and ascites (**) were also detected.

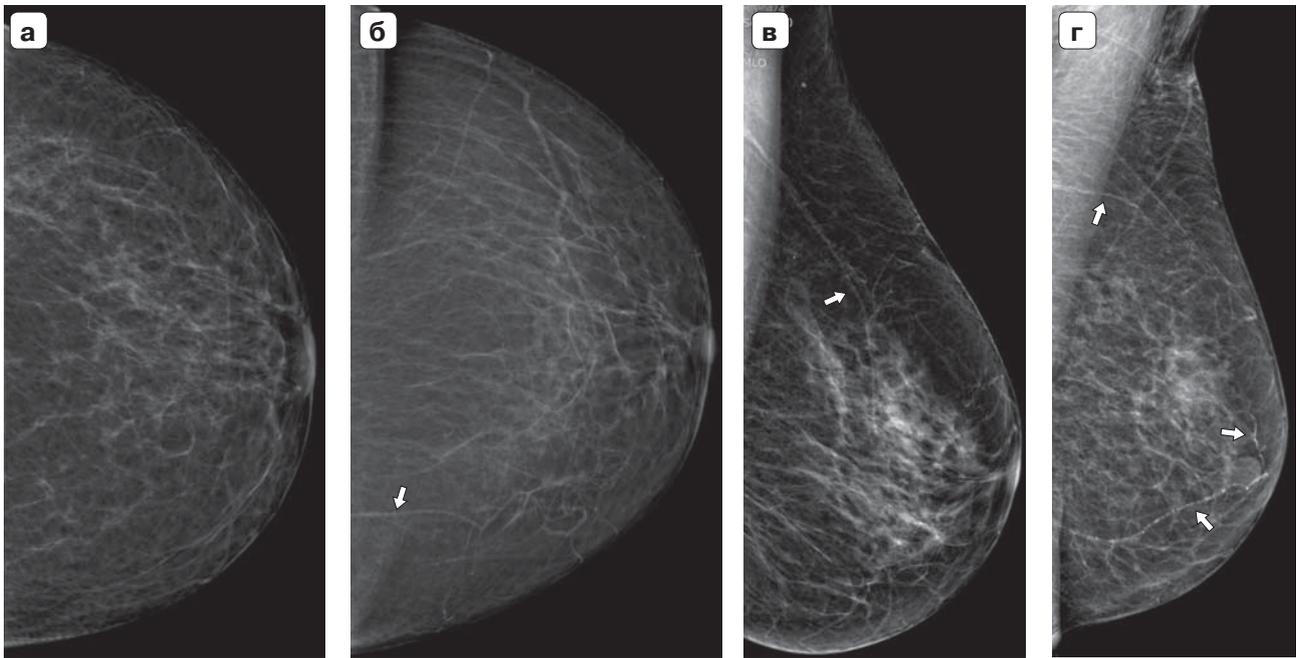
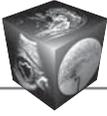


Рис. 4. Сосудистые кальцинаты различной степени в молочной железе. **а** – женщина 44 лет, маммограмма левой молочной железы в прямой (СС) проекции, сосудистые кальцинаты не определяются; **б** – женщина 61 года. Маммограмма правой молочной железы в прямой проекции (СС). В наружном квадранте правой молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции одного сосуда (стрелка), протяженностью около 0,9 см; **в** – женщина 71 года, маммограмма левой молочной железы в косой проекции: визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции одного сосуда (стрелка), протяженностью более 8 см; **г** – женщина 80 лет. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Визуализируются протяженные сосудистые кальцинаты в проекции нескольких сосудов (стрелки).

Fig. 4. Various vascular calcifications in the mammary gland. **a** – woman, 44 years old, mammogram of the left breast in a direct projection, vascular calcifications are not determined. **б** – woman, 61 years old. Mammogram of the right breast in direct projection. In the outer quadrant of the right breast, vascular calcifications are visualized, in the projection of one vessel (arrow), with a length of about 0.9 cm; **в** – woman, 71 years old, mammogram of the left breast in an oblique projection: vascular calcifications are visualized, in the projection of one vessel (arrow), with a length of more than 8 cm; **г** – woman, 80 years old. Mammogram of the left breast in direct projection. Extended vascular calcifications are visualized in the projection of several vessels (arrows).

Определение кальция в сосудах молочной железы не зависит от рентгенологической плотности молочных желез (рис. 5).

Для всех пациенток был проанализирован липидный профиль (холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды) и показатель глюкозы в крови натощак.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ RStudio, Version 1.2.5042 (©2009–2020 RStudio, Inc.). Оценка нормальности распределения выборок определялась с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка. Для выявления возможных линейных корреляций для анализируемых переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения критериев (сосудистые кальцинаты молочных желез и кальциноз коронар-

ных артерий, кальциноз стенки аорты) попарно использовался *W*-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни. Для рангового критерия Уилкоксона–Манна–Уитни важны порядковые номера наблюдений для точного расчета *p*-value. Применение данного критерия ограничено невозможностью посчитать *p*-value при наличии часто повторяющихся наблюдений. Чтобы избежать часто повторяющихся наблюдений, к значениям был добавлен некий сдвиг, чтобы смоделировать все возможные перестановки равных чисел. Таким образом, в каждом конкретном случае *p*-value можно рассчитать точно. Такая процедура для каждого теста проделывалась 1000 раз. В работе учитывался *p*-value, входящий в 95-й перцентиль (наибольший среди 95% выборки). Выявленные результаты считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Для оценки эффективности

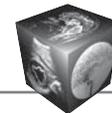


Рис. 5. Женщина 67 лет. Маммограмма правой молочной железы в косой (MLO) проекции. Структура молочной железы представлена преимущественно железистой тканью, элементами фиброзной и жировой ткани – плотность по ACR-D. На фоне высокой рентгенологической плотности ткани молочной железы отчетливо визуализируются сосудистые кальцинаты (стрелка).

Fig. 5. Woman, 67 years old. Mammogram of the right breast in oblique projection. The structure of the mammary gland is mainly represented by glandular tissue, elements of fibrous and adipose tissue – density according to ACR-D. Vascular calcifications are clearly visualized against the background of high radiological density of breast tissue (arrow).

диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результатов.

Результаты

Так как выборки были ненормальными (что подтверждается с помощью W-теста Шапиро–Уилка), для анализа полученных данных были использованы непараметрические методы. Пациентки были разделены на группы с различным содержанием кальцинатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий (рис. 6): а и в – графики, демонстрирующие распределение кальция в коронарных артериях в группах, где кальций в сосудах мо-

лочной железы отсутствует, б и г – графики, показывающие распределение кальция в коронарных артериях в группах, где имеется кальций в сосудах молочной железы. При этом на графиках в и г отражаются не нулевые значения КИ в коронарных артериях.

Кальций в сосудах молочной железы оценивался в бинарной шкале как “присутствует” – 16 или “отсутствует” – 5. Стенозы в коронарных артериях оценивались согласно шкале в баллах: 0 – нет, 1 – до 50%, 2 – больше 50%, 3 – окклюзия по крайней мере в одном сосуде. У 5 пациенток стенозы в коронарных артериях не определялись. Стенозы до 50% визуализировались у 13 пациенток, более 50% – у 2. У одной пациентки была отмечена окклюзия коронарной артерии.

Для оценки эффективности – определения кальция в сосудах молочной железы при выполнении маммографии как предиктора наличия кальциноза коронарных артерий (см. таблицу) – вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность.

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c)$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d)$$

$$\text{Прогностичность положительного результата} = a / (a+b)$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата} = d / (c+d)$$

а – пациентки, имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий (“истинно положительные”);

б – пациентки, не имеющие кальциноза коронарных артерий, но имеющие кальцинаты в сосудах молочной железы (“ложноположительные”);

с – пациентки, имеющие кальциноз коронарных артерий, но не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы (“ложноотрицательные”);

д – пациентки, не имеющие кальцинатов в сосудах молочной железы и кальциноза коронарных артерий (“истинно отрицательные”).

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) = 15 / (15+1) = 93,75\%$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) = 4 / (1+4) = 80\%$$

$$\text{Прогностичность положительного результата (PPV)} = a / (a+b) = 15 / (15+1) = 93,75\%$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата (NPV)} = d / (c+d) = 4 / (1+4) = 80\%$$

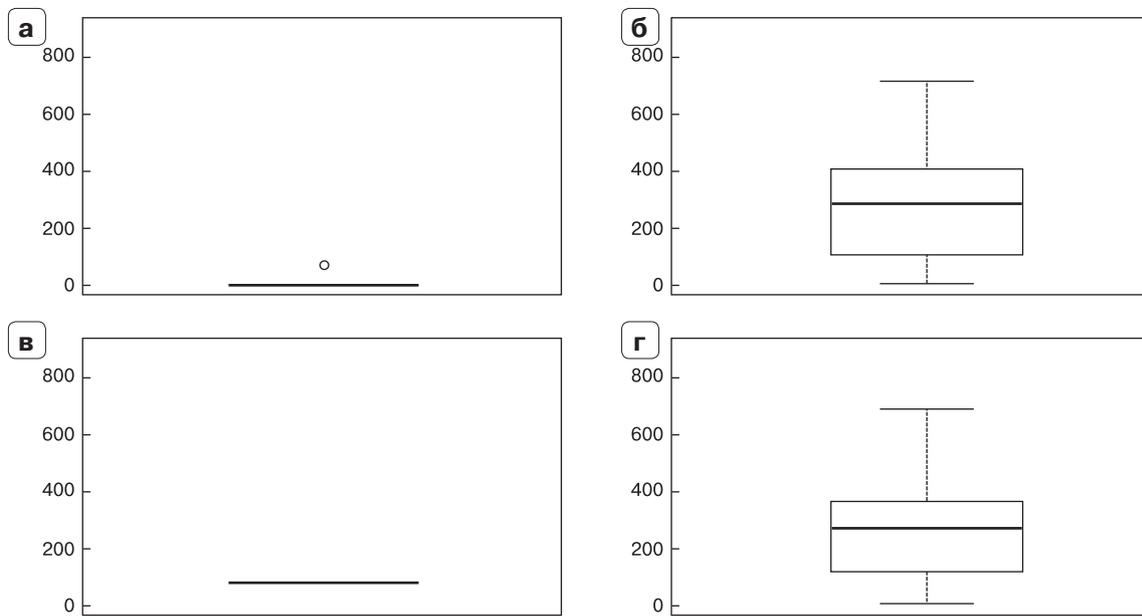


Рис. 6. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальциатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. **а** – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0; **б** – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 272,5; **в** – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, значения КИ только не нулевые, медиана КИ – 75; **г** – кальций в сосудах молочной железы имеется, значения КИ только не нулевые, медиана КИ составляет 272,5.

Fig. 6. Distribution of calcium index (CI) depending on the presence or absence of calcinates in the vessels of the mammary gland. Along the Y-axis. **a** – No calcium in the breast vessels, the median CI is 0; **б** – Calcium in the breast vessels, the median CI is 272.5; **в** – No calcium in the breast vessels, the values of CI are only not 0, the median CI is 75; **г** – Calcium is present in the vessels of the mammary gland, the values of CI are only not 0, the median CI is 272.5.

Таблица. Группы пациенток с различным количеством кальция в сосудах молочной железы и коронарных артериях
Table. Groups of patients with different amounts of calcium in the vessels of the breast and coronary arteries

Группа Group	Кальций в сосудах молочной железы Breast arterial calcification	Кальций в коронарных артериях Coronary calcification	Количество Number of patients
a	+	+	15
b	+	-	1
c	-	+	1
d	-	-	4

Следовательно, наличие сосудистых кальциатов на рентгеновских маммограммах можно использовать в качестве предиктора кальциноза коронарных артерий.

Кальцинированные бляшки в стенках грудной и брюшной аорты также оценивались в бинарной шкале в баллах как “присутствуют” или “отсутствуют” на КТ-изображениях: у 18 пациенток атеросклеротические кальцинированные бляшки “присутствовали”, у 3 – “отсутствовали”. У 8 пациенток не было стенозов ни в одном из висцеральных сосудов брюшной аорты. Стеноз в одной висцеральной артерии был выявлен у 7 пациенток и поражение более 1 сосуда отмечалось у 6 пациенток.

У 10 пациенток был выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий; все стенозы были менее 50%.

Для выявления возможных корреляций для анализируемых переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена (рис. 7), при котором было получено наличие положительной корреляционной связи между кальцинозом в сосудах молочной железы и 1) КИ (0,8), 2) кальцинированными бляшками в стенках грудной аорты (0,6), 3) стенозом коронарных артерий (0,5), 4) атеросклерозом брахиоцефальных артерий (0,5), 5) стенозами ветвей брюшной аорты (0,6). Полученные данные могут свидетельствовать об общих патофизиологических процессах при фор-

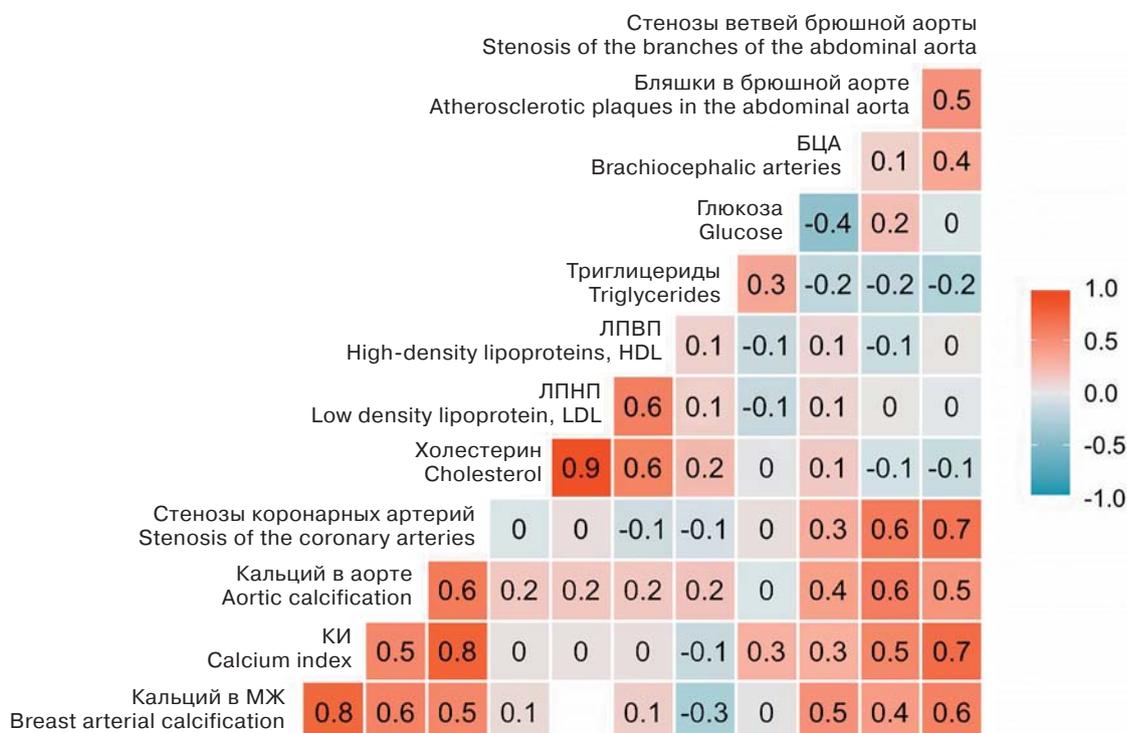


Рис. 7. Ранговая корреляция Спирмена для изучаемых критериев в проверочной группе на втором этапе исследования.

Fig. 7. Spearman's rank correlation for the studied criteria in the test group at the second stage of the study.

мировании атеросклероза в сосудах молочной железы и атеросклероза в коронарных, брахиоцефальных, почечных, брыжеечных артериях, чревном стволе и аорте.

Применение W-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни при ненормальном распределении показало взаимосвязь между наличием сосудистых кальцинов в молочной железе и КИ ($p = 0,0028$), стенозами коронарных артерий ($p = 0,040$), кальцинозом стенки грудной аорты ($p = 0,035$) и стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ($p = 0,037$).

Значимых различий между наличием сосудистых кальцинов в молочной железе и показателями липидного профиля и глюкозы не выявлено. Отсутствие данной взаимосвязи может быть связано, в первую очередь, с тем, что пациентки с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом получают соответствующую этиотропную терапию.

Таким образом, наличие кальцинов в стенках сосудов молочных желез коррелирует с более частым выявлением кальцинов в стенках коронарных артерий и более высоким уровнем КИ. Кроме того, эти результаты подтверждают общность формирования атеросклероза в сосудах молочной железы и мультисистемного атеросклероза.

Обсуждение

Распространенность выявляемых кальцинов в сосудах молочной железы со временем увеличилась благодаря техническим усовершенствованиям в маммографии, а также охвату женщин скрининговыми программами. По последним оценкам 12,7% женщин, проходящих скрининговую маммографию, имеют сосудистые обызвествления в молочной железе различной степени выраженности [15].

В различных исследованиях, в том числе проспективных, продемонстрирована статистически значимая связь между сосудистыми обызвествлениями молочных желез и ССЗ или ИБС независимо от других известных факторов риска ССЗ. Данные исследования с положительным результатом [3, 8, 9, 12, 15, 16] превосходят по количеству несколько более мелких работ [17, 18], которые не продемонстрировали значимой связи. Некоторые различия в полученных результатах могут быть связаны с вариациями в способах определения первичного исхода ИБС / ССЗ, такими как клиническая оценка пациента, методы определения кальциноза коронарных артерий при КТ и инвазивной ангиографии [10]. Для оценки подобной связи требуется проведение продольного мультицент-



рового исследования, что представляет научный и практический интерес.

Крупное исследование 12 761 женщины, проведенное С. Iribarren и соавт. [19], обнаружило повышение риска ишемической болезни сердца в 1,32 раза при наличии сосудистых кальцинатов в молочной железе. P.F. Schnatz и соавт. [20] обследовали 1454 женщин и обнаружили скорректированное соотношение 3,54 для случаев ССЗ у женщин при наличии кальцинатов в сосудах молочной железы.

Существует потенциальное обоснование того, почему сосудистые кальцинаты в молочной железе могут не коррелировать с атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным инвазивной ангиографией, но тем не менее быть связанным с ССЗ у женщин. Объяснение связано с различиями в патофизиологии образования сосудистых кальцинатов в молочных железах в сравнении с развитием атеросклероза коронарных артерий, а также с патофизиологией ИБС. Кальциноз сосудов молочной железы в первую очередь поражает среднюю оболочку стенки сосуда, в то время как атеросклероз коронарных артерий затрагивает интиму. Таким образом, сосудистые кальцинаты в молочной железе и атеросклероз коронарных артерий хотя и связаны, но, вероятно, отражают разные патоморфологические процессы. Функциональные и микрососудистые нарушения кровоснабжения сердца, а не стенозы просвета артерий, как правило, являются преобладающими признаками ССЗ у женщин [9]. Важно отметить, что исследование WISE (оценка ишемического синдрома у женщин) показало, что ангиография имеет ограниченную ценность в прогнозировании возможных ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за различий в морфологических проявлениях ИБС [9, 21]. Таким образом, возможно, что сосудистые обызвествления молочных желез отражают микрососудистое поражение даже при отсутствии атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного инвазивной ангиографией, и данный критерий может быть полезен для стратификации риска ССЗ у женщин.

К ограничениям данного исследования относятся малая выборка, отсутствие продолжительного периода наблюдения, невозможность оценить динамику развития ССЗ и их осложнений. Также в данном исследовании осуществляется качественная оценка наличия кальция в сосудах молочной железы на рентгеновских маммограммах (“отсутствует” или “присутствует”). В перспективе могут быть разработаны автоматизированные системы анализа кальцинатов на маммограммах.

Хотя изучение сосудистых кальцинатов в молочных железах в настоящее время находится на ранней стадии исследования клинической значимости, определенной для коронарного кальциноза, этот показатель имеет преимущество – его можно включать в скрининговые программы рака молочной железы. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с различными сердечно-сосудистыми исходами и оценка того, улучшает ли кальциноз сосудов молочных желез стратификацию риска по сравнению со стандартными моделями риска ССЗ. Также необходимы дополнительные исследования, имеет ли клиническую ценность количественное определение кальцинатов в сосудах молочной железы.

Заключение

Таким образом, на основании проведенной работы можно сделать вывод, что наличие сосудистых кальцинатов в молочных железах, определяемое при проведении рентгеновской маммографии, является показателем более высокой частоты атеросклероза коронарных артерий, висцеральных ветвей брюшной аорты и, по-видимому, предиктором повышенного риска ССЗ. Возможная оптимизация алгоритма обследования женщин, у которых при скрининговой маммографии были выявлены кальцинаты в сосудах молочной железы, должна включать по согласованию с пациенткой рекомендацию консультации кардиолога и назначения дополнительных обследований для диагностики ССЗ. Проспективные исследования взаимосвязи наличия сосудистых кальцинатов в молочных железах и ССЗ должны быть продолжены для дальнейшего изучения значимости кальциноза артерий молочной железы как предиктора сердечно-сосудистых событий.

Вклад авторов

Баженова Д.А. – проведение исследования, статистическая обработка данных, написание текста.

Пучкова О.С. – участие в научном дизайне, анализ и интерпретация полученных данных.

Ларина О.М. – подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Мершина Е.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

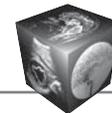
Дячук Л.И. – утверждение окончательного варианта статьи.

Каранадзе Н.А. – сбор и обработка данных.

Арутюнова Я.Э. – сбор и обработка данных.

Горбунов Р.М. – сбор и обработка данных.

Синицын В.Е. – концепция и дизайн исследования.



Authors' participation

Bazhenova D.A. – conducting research, statistical analysis, writing text.

Puchkova O.S. – participation in scientific design, analysis and interpretation of the obtained data.

Larina O.M. – text preparation and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mershina E.A. – preparation and creation of the published work.

Dyachuk L.I. – approval of the final version of the article.

Karanadze N.A. – collection and analysis of data.

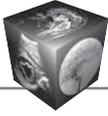
Arutyunova Ya.E. – collection and analysis of data.

Gorbunov R.M. – collection and analysis of data.

Sinitsyn V.E. – concept and design of the study.

Список литературы [References]

- Архипова И.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Роль КТ-коронарографии в диагностике ИБС на амбулаторном этапе. *Поликлиника*. 2013; (3–1).
Arkhipova I.M., Mershina E.A., Sinitsyn V.E. Rol' CT-koronarografii v diagnostike IBS na ambulatornom etape. *Poliklinika*. 2013; (3–1). (In Russian)
- Iribarren C., Molloy S. Breast Arterial Calcification: a New Marker of Cardiovascular Risk? *Curr. Cardiovasc. Risk Rep*. 2013; 7 (2): 126–135.
<http://doi.org/10.1007/s12170-013-0290-4>
- Chadashvili T., Litmanovich D., Hall F., Slanetz P.J. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (6): 1121–1124.
<http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.006>
- Breast Imaging Reporting & Data System. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
- Crystal P., Zelingher J., Crystal E. Breast arterial calcifications as a cardiovascular risk marker in women. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2004; 2 (5): 753–760.
<http://doi.org/10.1586/14779072.2.5.753>
- Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3 (6): 1599–1605.
<http://doi.org/10.2215/CJN.02120508>
- Duhn V., D'Orsi E.T., Johnson S. et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011; 6 (2): 377–382. <http://doi.org/10.2215/CJN.07190810>
- Hendriks E.J.E., de Jong P.A., van der Graaf Y. et al. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015; 239 (1): 11–20. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035>
- Mostafavi L., Marfori W., Arellano C. et al. Prevalence of coronary artery disease evaluated by coronary CT angiography in women with mammographically detected breast arterial calcifications. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122289. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0122289>
- Bui Q.M., Daniels L.B. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women. *Circulation*. 2019; 139 (8): 1094–1101.
<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038092>
- Matsumura M.E., Maksimik C., Martinez M.W. et al. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study. *VASA Z. Gefasskrankheiten*. 2013; 42 (6): 429–433.
<http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000312>
- Margolies L., Salvatore M., Hecht H.S. et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2016; 9 (4): 350–360. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.10.022>
- Yoon Y.E., Kim K.M., Han J.S. et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women: Registry for the Women Health Cohort for the BBC Study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019; 12 (7 Pt 1): 1202–1211. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.004>
- МУ 2.6.1.2944–11 Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований (с изменениями) от 19 июля 2011. docs.cntd.ru
МУ 2.6.1.2944–11 Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований (с изменениями) от 19 июля 2011- docs.cntd.ru (In Russian)
- Jiang X., Clark M., Singh R.K. et al. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2015; 22 (2): 136–143.
<http://doi.org/10.1097/gme.0000000000000300>
- Newallo D., Meinel F.G., Schoepf U.J. et al. Mammographic detection of breast arterial calcification as an independent predictor of coronary atherosclerotic disease in a single ethnic cohort of African American women. *Atherosclerosis*. 2015; 242 (1): 218–221.
<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.004>
- Moradi M., Adibi A., Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT Calcium scoring and coronary CT angiography results. *Advanced Biomed. Res*. 2014; 3.
<http://doi.org/10.4103/2277-9175.127992>
- Sedighi N., Radmard A.R., Radmehr A. et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur. J. Radiol*. 2011; 79 (2): 250–256.
<http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.04.007>
- Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I. et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J. Women's Health*. 2004; 13 (4): 381–389. <http://doi.org/10.1089/154099904323087060>
- Schnatz P.F., Marakovits K.A., O'Sullivan D.M. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obst. Gynecol*. 2011; 117 (2): 233–241.
<http://doi.org/10.1097/aog.0b013e318206c8cb>
- Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E. et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47 (3, Suppl.): S21–29.
<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>



Для корреспонденции*: Баженова Дарья Анатольевна – 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10.

E-mail: bazhenova.darya@gmail.com

Баженова Дарья Анатольевна – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии МГУ имени М.В. Ломоносова, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7757-6273>

Пучкова Ольга Сергеевна – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5312-1557>

Ларина Ольга Михайловна – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2484-5249>. E-mail: larina-olga@yandex.ru

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующая отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Дячук Лариса Ивановна – врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением стационара МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: ldyachuk@mc.msu.ru

Каранадзе Нино Амирановна – врач-кардиолог отделения кардиологии; научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1072-3670>. E-mail: dr.karanadze@gmail.com

Арутюнова Яна Эдуардовна – врач-кардиолог отделения кардиологии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

E-mail: dr.arutunova@gmail.com

Горбунов Роман Михайлович – врач отделения ультразвуковой диагностики МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: gorbunov.roman82@gmail.com

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/ID 0000-0002-5649-2193>. Scopus ID 7102735724

Contact*: Darya A. Bazhenova – 27-10, Lomonosovsky prospect, Moscow 119192, Russian Federation. E-mail: bazhenova.darya@gmail.com

Daria A. Bazhenova – PhD Student at Radiology department of Lomonosov Moscow State University; Radiologist at Radiology department with CT and MRI, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7757-6273>. E-mail: bazhenova.darya@gmail.com

Ol'ga S. Puchkova – Radiologist at Radiology department with CT and MRI, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1182-1002>

Ol'ga M. Larina – Radiologist at Radiology department with CT and MRI, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2484-5249>. E-mail: larina-olga@yandex.ru

Elena A. Merzhina – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Radiology department, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Larisa I. Dyachuk – cardiologist, head of the cardiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. E-mail: ldyachuk@mc.msu.ru

Nino A. Karanadze – cardiologist at cardiology department, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1072-3670>. E-mail: dr.karanadze@gmail.com,

Yana E. Arutyunova – cardiologist at cardiology department, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. E-mail: dr.arutunova@gmail.com

Roman M. Gorbunov – Ultrasound doctor at the Department of Ultrasound Diagnostics, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Head of Radiology department of Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. E-mail: gorbunov.roman82@gmail.com

Valentin E. Sinitsin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology department, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Chief of Radiology and Radiotherapy Chair, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/ID 0000-0002-5649-2193>. Scopus ID 7102735724