

Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста

Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить факторы, связанные с кальцинозом каротидных артерий как маркером атеросклеротического поражения в общей популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы. Изучены данные репрезентативной выборки неорганизованного населения 25-64 лет (ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, n=1412), прошедшей стандартный кардиологический скрининг и оценку характеристик структуры каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) ультразвуковым методом. Все респонденты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В ассоциативный анализ включали социально-демографические, анамнестические, лабораторные, ультразвуковые признаки. Применялись методы однофакторной и многофакторной статистики.

Результаты. Частота выявления кальцинированных АСБ (кАСБ) составила 5,4%; 7,8% у мужчин, 3,7% у женщин (OR — odds ratio=2,2; p=0,001). С вероятностью выявления кАСБ ассоциировались: мужской пол (OR=3,9; p<0,001), возраст (OR=1,2; p<0,001), общий холестерин (женщины, ОШ=1,7; p=0,001), тиреотоксикоз в анамнезе (OR=2,1; p=0,034), остеопороз (OR=2,6; p=0,009), курение (OR=1,8; p=0,046). Шансы того, что выявленная бляшка окажется с кальцинатами, были выше у лиц 4-го квартиля распределения по среднему размеру АСБ (OR=3,8; p<0,001) и при наличии следующих факторов: мужской пол (OR=1,9; p=0,031), возраст ≥55 лет (OR=4,3; p<0,001), остеопороз (OR=3,2; p=0,007), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ≥1,3 ммоль/л (OR=2,0; p=0,025).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации каротидного кальциноза как с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, так и системными заболеваниями,

связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз). Результаты исследования могут быть полезны в практическом здравоохранении, при планировании исследований, разработке профилактических технологий.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, каротидный кальциноз, общая популяция, ассоциативные факторы, сонные артерии, ультразвуковое исследование, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим вклад в сбор данных, использованных в данной публикации. Отдельную благодарность авторы выражают координатору исследования ЭССЕ-РФ, д.м.н. Ю. В. Жернаковой (Москва), Т. И. Коткиной (Москва) за определение креатинина и некоторых параметров липидного профиля в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Поступила 03/06-2024

Рецензия получена 17/06-2024

Принята к публикации 23/07-2024



Для цитирования: Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х. Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4062. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4062. EDN KLQATB

Factors associated with carotid artery calcification in the general working-age population

Kaveshnikov V. S., Trubacheva I. A., Kuzmichkina M. A., Vaizov V. Kh.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study factors associated with carotid artery calcification as an atherosclerotic marker in the general working-age population.

Material and methods. The data of a representative ESSE-RF sample aged 25-64 years (n=1412) were studied. They underwent standard cardiology screening and assessment of carotid plaque (CP) characteristics using ultrasound. All respondents signed an informed consent to participate in the study. The association analysis

included socio-demographic, anamnestic, laboratory, and ultrasound characteristics. Univariate and multivariate statistics were used.

Results. The prevalence of detection of calcified CP (cCP) was 5,4% — 7,8% in men and 3,7% in women (odds ratio (OR)=2,2; p=0,001). The probability of cCP detection was associated with following factors: male sex (OR=3,9; p<0,001), age (OR=1,2; p<0,001), total cholesterol (women, OR=1,7; p=0,001), history of thyrotoxicosis (OR=2,1;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru

[Кавешников В. С.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-0211-4525, Трубачева И. А. — д.м.н., зам. директора по научно-организационной работе, руководитель отдела популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Кузьмичкина М. А. — к.м.н., н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-5587-3947, Ваизов В. Х. — к.м.н., м.н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0003-0004-7717].

$p=0,034$), osteoporosis ($OR=2,6$; $p=0,009$), and smoking ($OR=1,8$; $p=0,046$). The odds that the detected plaque would be calcified were higher in individuals in the 4th quartile of mean plaque size distribution ($OR=3,8$; $p<0,001$) and in the presence of the following factors: male sex ($OR=1,9$; $p=0,031$), age ≥ 55 years ($OR=4,3$; $p<0,001$), osteoporosis ($OR=3,2$; $p=0,007$), high-density lipoprotein cholesterol level $\geq 1,3$ mmol/l ($OR=2,0$; $p=0,025$).

Conclusion. The obtained data indicate an association of carotid calcification with both traditional cardiovascular risk factors and systemic diseases associated with impaired calcium and phosphorus metabolism (thyrotoxicosis, osteoporosis). The study results can be useful in practical healthcare, research, and developing preventive technologies.

Keywords: atherosclerotic plaque, carotid calcification, general population, associative factors, carotid arteries, ultrasound, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to the participants of the ESSAY-RF study who contributed to the collection of

data used in this publication. The authors express special gratitude to the coordinator of the ESSE-RF study, PhD Yu. V. Zhernakova (Moscow), T. I. Kotkina (Moscow) for determining creatinine and some parameters of the lipid profile within the framework of the ESSE-RF study.

Kaveshnikov V. S.* ORCID: 0000-0002-0211-4525, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Kuzmichkina M. A. ORCID: 0000-0002-5587-3947, Vaizov V. Kh. ORCID: 0000-0003-0004-7717.

*Corresponding author:
kaveshnikov29@yandex.ru

Received: 03/06-2024

Revision Received: 17/06-2024

Accepted: 23/07-2024

For citation: Kaveshnikov V. S., Trubacheva I. A., Kuzmichkina M. A., Vaizov V. Kh. Factors associated with carotid artery calcification in the general working-age population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4062. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4062. EDN KLQATB

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, КАС — каротидный атеросклероз, кАСБ — кальцинированная АСБ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кальциноз каротидных артерий может быть независимым предиктором цереброваскулярных осложнений.
- Из клинических исследований известно о возможном вкладе в развитие кальциноза наследственных, экологических факторов, некоторых системных заболеваний и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- В общей популяции кальциноз каротидных артерий коррелирует с мужским полом, возрастом >55 лет, большими размерами атеросклеротических бляшек, традиционными факторами риска (повышенный уровень общего холестерина, курение), более высокими значениями холестерина липопротеинов высокой плотности, системными заболеваниями, связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз).

Key messages

What is already known about the subject?

- Carotid artery calcification may be an independent predictor of cerebrovascular events.
- Clinical studies indicate a possible contribution of hereditary, environmental factors, some systemic diseases and modifiable risk factors for cardiovascular diseases to calcification development.

What might this study add?

- In the general population, carotid artery calcification correlates with male sex, age >55 years, larger plaque sizes, traditional risk factors (elevated total cholesterol, smoking), higher values of high-density lipoprotein cholesterol, systemic diseases associated with impaired calcium and phosphorus metabolism (thyrotoxicosis, osteoporosis).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в качестве причин высокой смертности населения в России и многих странах мира. Важнейшим направлением современной медицины считается профилактика инцидента новых и повторных случаев ССЗ в популяции [1]. Одним из начальных этапов первичной профилактики ССЗ является стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР), при которой

прежде всего обращают внимание на наличие у обследуемого ведущих факторов риска (ФР) ССЗ: мужской пол, возраст, курение, повышенный уровень холестерина (ХС), артериального давления (АД) и др. При очевидной пользе и универсальности, такой подход к оценке ССР в некоторых ситуациях может оказаться слишком усредненным, т.к. основан на значениях только больших ФР и не принимает в расчет дополнительные признаки. Обсуждается возможность использования для оценки риска

дополнительной информации, роль которой, как ожидается, будет возрастать в рамках развития персонализированной медицины. Одним из источников такой информации могут быть инструментальные показатели состояния сосудов, возможность применения которых возрастает благодаря научно-техническому и экономическому прогрессу.

Большой интерес для кардиоваскулярной профилактики представляет использование в качестве дополнительного маркера ССР информации о состоянии каротидных артерий, получаемой с помощью ультразвукового метода. Актуальность такой постановки вопроса обусловлена научными данными, согласно которым с каротидным атеросклерозом (КАС) может быть связано до 25% ишемических цереброваскулярных событий [2]. Много внимания уделяется проблеме кальцификации сосудов. Современные представления о роли кальцификации в развитии атеросклероза и его осложнений неоднозначны. Одним из обсуждаемых вопросов является взаимосвязь между кальцинозом и стабильностью атеросклеротических бляшек (АСБ). В качестве маркера нестабильности, в частности, рассматривается коронарный кальциевый индекс [3]. Некоторые исследования, однако, показали, что кальциноз АСБ, напротив, повышает ее механическую стабильность. Было обнаружено, что бляшки с крупными кальцинатами менее подвержены разрушению и реже проявляются клинически по сравнению с некальцинированными АСБ аналогичного размера [4]. По другим данным наличие кальцинатов в АСБ является независимым предиктором степени стеноза и ишемических симптомов [5]. Существующие противоречия достаточно легко объяснить тем, что прогностическая роль кальцификации АСБ может быть разной на разных стадиях атерогенеза. Многие неясно и в этиологии и патогенезе сосудистого кальциноза. Сообщается о возможном вкладе в развитие данного состояния наследственных, экологических факторов, некоторых системных заболеваний и модифицируемых ФР ССЗ [6]. Вместе с тем, детерминанты формирования кальцинированных АСБ (кАСБ) в популяции широко не изучены. Таким образом, кальциноз каротидных артерий может иметь прогностическое значение, а изучение потенциальных причин данного состояния является перспективным для развития персонализированных подходов к профилактике и лечению ССЗ.

Целью настоящей работы было изучить факторы, связанные с кальцинозом каротидных артерий как маркером атеросклеротического поражения в общей популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы

Для исследования сформирована случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого насе-

ления 25-64 лет крупного города Сибирского федерального округа (n=1600). Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведен анализ данных 1412 респондентов общепопуляционной выборки, которым при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий проведена оценка характеристик структуры АСБ. Процесс формирования выборки, обследования по программе кардиологического скрининга, методика УЗИ были подробно описаны ранее [7, 8]. УЗИ сонных артерий проводилось в В-режиме на ультразвуковой системе "Samsung Medison MySono U6" с использованием линейного датчика 5-12 МГц. АСБ определялась как фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет на >50% по сравнению с окружающими участками сосудистой стенки, или как фокальное утолщение комплекса "интима-медиа", выступающее в просвет сосуда на >1,5 мм. Средняя высота АСБ определялась как сумма размеров АСБ в 6-и каротидных сегментах, деленная на количество пораженных сегментов. Критерием кальцификации АСБ считали наличие акустической тени [9].

Под КАС понимали наличие в каротидном бассейне ≥ 1 АСБ. В ассоциативный анализ включались блоки социально-демографических (пол, возраст, образовательный, семейный статус, уровень достатка), поведенческих (курение, потребление алкоголя, уровень физической активности в рабочее и свободное от работы время) факторов, наличие в анамнезе хронических неинфекционных заболеваний (желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы), история ССЗ и сахарного диабета у родственников первой линии, индекс массы тела, систолическое АД, частота сердечных сокращений, уровни креатинина, общего ХС, триглицеридов, ХС липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП). Гиперхолестеринемией считался уровень общего ХС ≥ 5 ммоль/л. Гипоальфахолестеринемия определялась при уровне ХС ЛВП $< 1,0$ и $< 1,2$ ммоль/л у мужчин и женщин, соответственно. Уровень физической активности считался низким, если составлял < 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в нед. Критерием общего ожирения считался индекс массы тела ≥ 30 кг/м². Критериями, разграничивающими умеренное и чрезмерное потребление алкоголя, считали 168 г/нед. этанола для мужчин и 84 г/нед. для женщин. Курящими считались лица, ежедневно выкуривающие ≥ 1 сигарет или бросившие курить менее года назад. Использовали два критерия остеопороза: (1) наличие в анамнезе перелома позвонков, лучевой кости, плечевой кости, ребер, бедра при низком уровне травмы и (2) уменьшение роста на 4 см в течение жизни или на 2 см за текущий год. Критерием артериальной гипертензии (АГ) был уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов.

Анализ данных осуществляли в пакетах статистических программ SPSS (v.13) и R (v.3.60). Сравнение частот проводили с помощью метода χ^2 ; при его неприменимости использовали точный тест Фишера. Наличие линейного тренда определяли с помощью метода Cochran-Armitage. При определении соответствия непрерывных величин нормальному распределению опирались на данные визуального анализа гистограммы и теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непрерывных величин использовали критерии Стьюдента и Манна-

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованной выборки населения

Показатель, %	Мужчины (n=589)	Женщины (n=823)	p
Возраст, лет, m(se) ¹	45,2 (0,49)	47,6 (0,41)	<0,001
Пол	41,7	58,3	—
Образование ниже среднего	7,8	4,0	0,002
ССЗ	12,4	12,4	1,000
Статины	3,2	3,8	0,588
Курение	46,7	15,8	<0,001
АГ	50,9	47,5	0,204
Гиперхолестеринемия	65,9	72,2	0,011
Гипоальфахолестеринемия	14,4	14,8	0,837
Общее ожирение	28,4	33,9	0,027
КАС	36,3	24,5	<0,001
Стеноз 25-49%	13,1	6,1	<0,001
Стеноз ≥50%	1,0	0,0	<0,001
Кальцинированные АСБ	7,8	3,7	0,001
Тиреотоксикоз в анамнезе	2,7	23,2	<0,001
Остеопороз (критерий 1) ²	16,4	14,5	0,289
Остеопороз (критерий 2) ³	3,0	7,4	<0,001

Примечания: ¹ — среднее (стандартная ошибка среднего), ² — наличие в анамнезе переломов позвонков, лучевой кости, плечевой кости, ребер, бедра при низком уровне травмы, ³ — снижение роста на ≥4 см в течение жизни или на ≥2 см за последний год. АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, КАС — каротидный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Ассоциативные детерминанты выявления кальциноза каротидных артерий в общей популяции по данным множественной логистической регрессии

Фактор	χ^2	OR (95% ДИ)	p
Возраст	51,12	1,18 (1,13-1,23)	<0,001
Мужской пол	19,18	3,94 (2,13-7,29)	<0,001
Общий ХС ¹	6,052	1,27 (1,05-1,55)	0,014
Остеопороз (критерий 2) ²	6,917	2,61 (1,28-5,34)	0,009
Тиреотоксикоз в анамнезе	4,452	2,13 (1,06-4,29)	0,034
Регулярное курение	4,003	1,82 (1,01-3,27)	0,046

Примечания: ¹ — при увеличении на 1 ммоль/л, ² — остеопороз (критерий 2) — снижение роста на ≥4 см в течение жизни или на ≥2 см за последний год. ДИ — доверительный интервал, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов).

Уитни при соответствии распределения нормальному и отклонении от него, соответственно. Для выявления факторов, ассоциированных с частотой выявления КАСБ, использовалась многофакторная логистическая регрессионная модель, адекватность которой базировалась на статистике χ^2 , критерии Акаике (AIC), тесте Hosmer-Lemeshow, малом разбросе остатков, а также проценте корректных совпадений наблюдаемых и прогнозируемых значений. Отбор информативных признаков осуществляли прямым пошаговым методом. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика обследованной выборки населения представлена в таблице 1. По сравнению с женщинами у мужчин наблюдалась более высокая частота выявления АСБ, в т.ч. КАСБ, стенозов ≥25%, курения; женщины были

выше старше и у них чаще встречались такие факторы, как повышенный уровень ХС, общее ожирение, остеопороз (снижение роста), тиреотоксикоз в анамнезе.

Частота выявления КАСБ в общей популяционной выборке 25-64 лет составила 5,38% (95% доверительный интервал (ДИ): 4,32-6,68); стандартизованный показатель — 3,70% (95% ДИ: 2,82-4,85). Как в общей популяции, так и среди лиц с выявленным атеросклерозом, по данным одномерного анализа КАСБ чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин: OR (odds ratio, отношение шансов)=2,24 (95% ДИ: 1,39-3,60; $\chi^2=11,68$, $p < 0,001$) и OR=1,57 (95% ДИ: 0,94-2,61; $\chi^2=3,06$, $p=0,080$), соответственно.

Основная часть исследований была направлена на выяснение факторов, ассоциированных с выявлением КАСБ в общей популяции, а также среди

Таблица 3

Ассоциативные детерминанты выявления кальциноза каротидных артерий среди лиц с атеросклерозом по данным множественной логистической регрессии

Фактор	χ^2	OR (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 55 лет	17,39	4,26 (2,16-8,41)	<0,001
Мужской пол	4,655	1,93 (1,06-3,51)	0,031
Четвертый квартиль распределения по средней высоте АСБ	21,34	3,76 (2,14-6,59)	<0,001
Остеопороз (критерий 2) ¹	7,290	3,19 (1,38-7,39)	0,007
ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л	5,018	1,96 (1,09-3,53)	0,025

Примечания: ¹ — остеопороз (критерий 2) — снижение роста на ≥ 4 см в течение жизни или на ≥ 2 см за последний год. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, OR — odds ratio (отношение шансов).

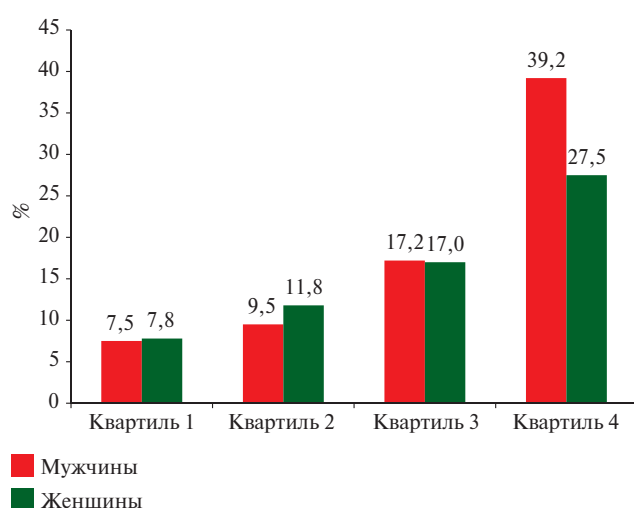


Рис. 1 Частота выявления кальциноза среди лиц с атеросклерозом каротидных артерий в зависимости от квартиля распределения по средней высоте АСБ, %.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

лиц с ≥ 1 АСБ. По данным множественной логистической регрессии ($\chi^2=144,9$; $df=6$, $p<0,001$) определены следующие детерминанты выявления КАСБ в общей популяции: мужской пол, возраст, уровень общего ХС, тиреотоксикоз в анамнезе, остеопороз (критерий 2), регулярное курение (таблица 2).

Проводился анализ взаимодействия эффектов с возрастом и полом путем включения в модель интерактивных термов. Статистически значимое взаимодействие определялось между полом и уровнем общего ХС ($\chi^2=5,018$, $p=0,019$). Оказалось, что связь между уровнем ХС и КАСБ определялась у женщин (OR=1,70 (95% ДИ: 1,24-2,33); $\chi^2=11,02$, $p=0,001$), но не у мужчин: OR=1,05 (95% ДИ: 0,81-1,36); $\chi^2=0,109$, $p=0,740$.

Проведен анализ взаимосвязей между ФР и выявлением КАСБ среди 415 респондентов с каротидными бляшками. Методом ROC-анализа для отдельных показателей определены оптимальные специфические критерии. По данным регрессионного анализа ($\chi^2=62,46$; $df=5$, $p<0,001$) 4-й квартиль

распределения по средней высоте каротидных АСБ ($\geq 2,1$ мм), возраст ≥ 55 лет, мужской пол, остеопороз (критерий 2) и ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л ассоциировались с более высокими шансами обнаружения кальциноза среди лиц с выявленными АСБ (таблица 3). Статистически значимых взаимодействий эффектов не выявлено.

На рисунке 1 представлена частота выявления каротидного кальциноза среди лиц с КАС в зависимости от квартиля распределения по средней высоте АСБ в обследованном каротидном бассейне. Как видно из рисунка с ростом квартиля вероятность выявления КАСБ выше как у мужчин ($\chi^2_{\text{тренд}}=19,11$; $df=1$, $p<0,001$), так и у женщин ($\chi^2_{\text{тренд}}=7,66$; $df=1$, $p=0,006$). При этом статистически значимой вариации частоты выявления КАСБ в пределах 1-3-го квартилей не наблюдалось ни у мужчин ($\chi^2=2,492$; $df=2$, $p=0,288$), ни у женщин ($\chi^2=2,220$; $df=2$, $p=0,330$). В данных пределах также не отмечалось и статистически значимых трендов: $\chi^2_{\text{тренд}}=2,25$; $df=1$, $p=0,133$ и $\chi^2_{\text{тренд}}=2,19$; $df=1$, $p=0,139$, соответственно. У лиц 4-го квартиля по сравнению с 1-3-м шансы выявления КАСБ оказались больше в 4,7 раз у мужчин ($\chi^2=20,99$; $df=1$, $p<0,001$) и больше в 2,9 раз у женщин ($\chi^2=6,310$; $df=1$, $p=0,012$).

Обсуждение

Наличие кальцинатов в каротидных артериях может быть независимым предиктором цереброваскулярных осложнений [5]. Риск неблагоприятных событий в основном связывают с наличием в АСБ мелких фрагментированных кальцинатов. Крупные же кальцинаты не сопровождались повышением рисков, но коррелировали со степенью стенозирования сосуда и выраженностью симптомов [10]. Сообщается об участии в развитии кальцификации сосудов таких факторов, как дислипидемия, АГ, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и др. [6]. Выявление ассоциативных факторов каротидного кальциноза является актуальной задачей, способствующей прояснению патогенеза данного

состояния и развитию персонифицированных подходов к профилактике и лечению ССЗ.

Частота выявления КАСБ в наибольшей мере возрастала среди лиц ≥ 55 лет, что согласуется с данными других работ [11]. Результаты исследований не позволяют однозначно ответить на вопрос о причинах возникновения КАСБ в данном возрасте, но представляется очевидной, прежде всего, взаимосвязь между кальцинозом и зрелостью атеромы. Так, по данным одномерного анализа (χ^2) КАСБ выявлялись чаще в случаях, когда средняя высота каротидных АСБ соответствовала 4-му квартилю вариационного распределения, что подтверждается и данными многофакторного анализа. Аналогичную закономерность ранее обнаружили Van den Bouwhuijsen QJ, et al. в исследовании "The Rotterdam Heart Study" [12]. Примечательно, что наиболее активный рост (и наиболее высокие показатели) размеров каротидных АСБ наблюдались у мужчин >50 лет. У женщин того же возраста значения обсуждаемых показателей менялись мало, и были ниже, чем у мужчин, что возможно является одним из объяснений менее активного формирования КАСБ у женщин 55-64 лет [13]. Таким образом, важным условием для формирования каротидного кальциноза после 50 лет предположительно является характерная для данного возраста зрелость атеросклеротического поражения. При этом выявление кальцинатов возможно и на более ранних стадиях атерогенеза, но это имело место намного (в 3-5 раз) реже у лиц 1-3-го квартилей по сравнению с 4-м квартилем распределения по средней высоте каротидных АСБ.

Кальциноз каротидных артерий выявлялся чаще у мужчин, чем у женщин, как в общей популяции ($OR=2,24$), так и среди лиц с АСБ ($OR=1,57$). Полученные данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа (42 исследования, $OR=1,57$, 95% ДИ: 1,23-2,02) [14]. Причины, объясняющие гендерные различия, на текущий момент однозначно не определены. Это могут быть половые различия в показателях атеросклеротической нагруженности, более высокая распространенность у мужчин таких ФР ССЗ, как курение, АГ, сахарный диабет. Отмечается возможная роль генетических факторов, половых гормонов, активности системного воспаления [14]. Интересно отметить, что при использовании флюорографии грудной клетки и ортопантомографии кальциноз выявлялся чаще у женщин, чем у мужчин [11], что предположительно объясняется влиянием антропометрического фактора — более вероятным попаданием каротидных кальцинатов в поле обзорного снимка у женщин.

Вероятность выявления каротидных АСБ в общей популяции в значительной мере связана с уровнем общего ХС, систолического АД и статусом куре-

ния [15]. Интересно было выяснить, в какой мере данными факторами обусловлена частота выявления КАСБ. По данным многофакторного анализа значимыми детерминантами выявления КАСБ в общей выборке оказались общий ХС и курение, при этом корреляция с ХС отмечалась только у женщин. Полученные факты согласуются с данными исследования Iggibaren C, et al. [16], в котором кальциноз дуги аорты среди лиц 30-89 лет независимо коррелировал с курением и гиперхолестеринемией (у женщин). Полученные результаты можно объяснить более высоким по сравнению с мужчинами уровнем общего ХС у женщин 55-64 лет [17].

Неблагоприятное влияние курения прослеживается на всех этапах атерогенеза [18]. В популяции каротидные АСБ среди курящих выявляются чаще, в большем количестве и более крупных размеров [15, 19]. Патогенетические механизмы, связывающие курение и атеросклероз, и, в частности кальциноз, до конца не изучены. Известно, что атерогенные эффекты курения не обусловлены никотином. Предположительно, смола и дым сигарет оказывают повреждающее действие на эндотелий или активируют иммунные механизмы. Согласно полученным данным, курение ассоциировалось с вероятностью выявления КАСБ в общей популяции. Остается неясным, опосредуется ли выявленная ассоциация более крупными размерами бляшек, наблюдаемыми у курящих. Это вполне возможно, т.к. при поправке на 4-й квартиль распределения по среднему размеру бляшек курение не было значимым детерминантом выявления КАСБ среди лиц с атеросклерозом.

Согласно полученным данным, наличие в анамнезе тиреотоксикоза коррелировало с вероятностью выявления КАСБ в общепопуляционной выборке. Роль дисфункции щитовидной железы в развитии кальциноза изучена недостаточно. Большинство случаев тиреотоксикоза (23,2%) среди обследованных регистрировалось в женской популяции. Предположительно развитию кальциноза при данной патологии способствует повышение уровня кальция. Сообщается о возможности развития умеренной гиперкальциемии в 20% случаев тиреотоксикоза [20]. Высказано предположение о возможности прямой стимуляции тироксином и трийодтиронином резорбции костной ткани при достижении специфических для тиреотоксикоза концентраций [21]. Повышение уровня кальция и фосфора, в свою очередь, коррелирует с частотой выявления КАСБ [22]. По данным Beyer C, et al. клинически манифестированный тиреотоксикоз ассоциировался с вероятностью выявления коронарного кальциноза и повышенным индексом коронарного кальция среди лиц 61-64 лет [23]. Аналогичные данные получены в популяционном исследовании "The Rotterdam Heart Study", где уровень свободного ти-

роксина коррелировал с индексом коронарного кальция (>100 Ед) среди лиц среднего и пожилого возраста [24]. Dogg M, et al. при обследовании лиц ≥ 45 лет обнаружили связь с частотой выявления КАСБ как повышенных, так и сниженных концентраций тиреотропного гормона [25], что свидетельствует о возможном значении для развития кальциноза именно дисфункции щитовидной железы. Таким образом, на текущий момент можно говорить о существовании взаимосвязи между функцией щитовидной железы и сосудистым кальцинозом, однако причинность данной ассоциации остается неясной.

Наличие остеопороза по критерию снижения роста демонстрирует ассоциацию с вероятностью выявления КАСБ как в общей популяции, так и среди лиц с атеросклерозом. Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и встречается в популяции у 30% женщин и 15% мужчин >50 лет [26]. При остеопорозе относительно чаще выявляется эктопический кальциноз сердечно-сосудистой и других локализаций [27]. Механизм возникновения эктопического кальциноза при остеопорозе до конца не изучен. Неизвестно, является ли кальцификация прямым или косвенным следствием резорбции костной ткани, или имеет с ней общую причину [28]. Важное место в патогенезе первичного остеопороза отводится дефициту эстрогенов. Определенную роль также играет дефицит кальция и витамина D, но остается неясным какую роль в предупреждении кальциноза играет диетическая коррекция данных факторов [26].

Общепринято считать, что ЛВП являются атеропротективным фактором. Хорошо известно, что низкие значения ХС ЛВП ассоциируются с риском развития ишемической болезни сердца. Есть данные об обратной ассоциации ХС ЛВП с распространенностью и прогрессированием суммарной площади каротидных АСБ в общей популяции [15]. Среди известных антиатерогенных эффектов ХС ЛВП — участие в обратном транспорте ХС, защита эндотелия от апоптоза, стимуляция продукции оксида азота (NO), подавление экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) [29].

Согласно полученным данным, шанс выявления кальциноза среди лиц с АСБ был вдвое выше при значениях ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л. Результаты исследований свидетельствуют о неоднозначной роли ХС ЛВП в развитии КАСБ. Некоторые из них демонстрируют обратную взаимосвязь между уровнем ХС ЛВП и сосудистым кальцинозом, в других такая закономерность не прослеживается [30]. Отметим несколько работ, адресованных парадоксальным эффектам ХС ЛВП. В частности, Miki T, et al. обращают внимание на высокую окисляемость ХС ЛВП, при которой может нару-

шаться функция данного класса липопротеинов вплоть до появления проатерогенных эффектов [31]. Так, при минимальном окислении аполипопротеина AI избирательно подавляется типичная функция ХС ЛВП — обратный транспорт ХС из макрофагов. В ряде работ получены данные об участии ХС ЛВП в регуляции остеобластической дифференцировки специфических клеток, способствующих кальцификации сосудов. Parhami F, et al., в частности, отмечают защитную роль ХС ЛВП в отношении кальцификации, и вместе с тем возможность усиления остеогенных процессов в атероме при минимальном окислении липопротеинов данного класса [32]. Можно сказать, что прямая ассоциация между вероятностью выявления кальциноза и уровнем ХС ЛВП предположительно объясняется дисфункцией ЛВП, возможность которой при высокой концентрации неоднократно отмечалась [31, 32].

В настоящей работе не выявлено значимых ассоциаций кальциноза с такими факторами, как сахарный диабет 2 типа, сниженная функция почек, что может объясняться достаточно низкой распространенностью данной патологии в обследованной популяции. Также не подтвердилась связь кальциноза с АГ. В исследованиях такая ассоциация характерна для суммарных показателей, характеризующих кальциноз количественно. В отношении дискретного показателя (КАСБ) возможна недостаточная чувствительность.

Ограничением проведенного исследования является одномоментный дизайн, не позволяющий рассматривать выявленные корреляции с причинной точки зрения. Все утверждения данной работы носят вероятностный характер. Кроме того, в настоящей работе не рассматривалась роль отдельных факторов, которые имеют потенциальное значение для развития кальциноза (диетические факторы, медикаментозная терапия (статины) и др.), но трудно интерпретируемы в рамках одномоментных исследований.

Заключение

Кальциноз каротидных артерий относится к зрелым формам атеросклероза и ассоциируется с мужским полом, возрастом ≥ 55 лет, большими размерами АСБ. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации каротидного кальциноза с традиционными факторами кардиоваскулярного риска — повышенным уровнем общего ХС, курением, а также более высокими значениями ХС ЛВП и системными заболеваниями, связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз). Полученные результаты могут использоваться в практической деятельности, при планировании исследований, разработке профилактических технологий.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим вклад в сбор данных, использованных в данной публикации. Отдельную благодарность авторы выражают координатору исследования ЭССЕ-РФ, д.м.н. Ю. В. Жернаковой (Москва), Т. И. Коткиной (Москва) за определение креатинина

и некоторых параметров липидного профиля в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shalnova SA, Balanova YuA, Vilkov VG, et al. How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological rationale. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3475. (In Russ.) Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г. и др. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3475. doi:10.15829/1728-8800-2022-3475.
- Saba L, Saam T, Jäger HR, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. Lancet Neurol. 2019;18(6):559-72. doi:10.1016/S1474-4422(19)30035-3.
- Yoon WJ, Crisostomo P, Halandras P, et al. The Use of the Agatston Calcium Score in Predicting Carotid Plaque Vulnerability. Ann Vasc Surg. 2019;54:22-6. doi:10.1016/j.avsg.2018.08.070.
- Barrett HE, Van der Heiden K, Farrell E, et al. Calcifications in atherosclerotic plaques and impact on plaque biomechanics. J Biomech. 2019;87:1-12. doi:10.1016/j.jbiomech.2019.03.005.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. Am J Roentgenol. 2006;186(2):547-52. doi:10.2214/AJR.04.1216.
- Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M. The mechanism of vascular calcification — a systematic review. Med Sci Monit. 2012;18(1):RA1-11. doi:10.12659/msm.882181.
- Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. Systemic Hypertensions. 2013;10(4):30-7. (In Russ.) Чазова И. Е., Трубачева И. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30-7.
- Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertensions. 2014;11(4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11(4):37-42.
- Prabhakaran S, Singh R, Zhou X, et al. Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study. Atherosclerosis. 2007;195(1):e197-201. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.044.
- Pugliese L, Spiritiglozzi L, Di Tosto F, et al. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. Atherosclerosis. 2020;311:150-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021.
- Bochkareva EV, Stulin ID, Butina EK, et al. New opportunities in the early identification of people at high risk for stroke at mass preventive medical examinations. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2018;21(5):130-5. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Стулин И. Д., Бутина Е. К. и др. Новые возможности раннего выявления лиц с высоким риском мозгового инсульта при массовых профилактических обследованиях населения. Профилактическая медицина. 2018;21(5):130-5. doi:10.17116/profmed201821051130.
- van den Bouwhuijsen QJ, Vernooij MW, Hofman A, et al. Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: the Rotterdam Study. Eur Heart J. 2012;33(2):221-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs227.
- Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Carotid atherosclerosis severity in unorganized adult population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):84-9. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(1):84-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-84-89.
- van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Koudstaal PJ, et al. Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2023;54(2):315-26. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041046.
- Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA, et al. descriptive model of carotid atherosclerosis prevalence in adult urban population of Siberian region. The Siberian Medical Journal. 2015;30(2):131-6. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. и др. Дескриптивная модель распространенности каротидного атеросклероза среди взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. Сибирский медицинский журнал. 2015; 30(2):131-6.
- Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. JAMA. 2000;283(21):2810-5. doi:10.1001/jama.283.21.2810.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis: statin therapy (part 1). Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(1):27-35. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз: статинотерапия (часть 1). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):27-35. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-27-35.
- Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors associated with carotid plaque burden in the adult general population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4379. (In

- Russ.) Кавешников В. С., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагрузкой каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4379. doi:10.15829/1560-4071-2021-4379.
20. Masalova NN, Zakharenko RV. Normal calcium-phosphor and bone metabolism and its disorders in thyroid dysfunctions. Far Eastern Medical J. 2009;2:122-5. (In Russ.) Масалова Н. Н., Захаренко Р. В. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2009;2:122-5.
21. Mundy GR, Shapira JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. J Clin Invest. 1976;58(3): 529-34. doi:10.1172/JCI108497.
22. Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. Eur Heart J. 2012;33(22):2873-81. doi:10.1093/eurheartj/ehs152.
23. Beyer C, Plank F, Friedrich G, et al. Effects of Hyperthyroidism on Coronary Artery Disease: A Computed Tomography Angiography Study. Can J Cardiol. 2017;33(10):1327-34. doi:10.1016/j.cjca. 2017.07.002.
24. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. Circ Res. 2017;121(12):1392-400. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311603.
25. Dörr M, Empen K, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. Eur J Endocrinol. 2008;159(2):145-52. doi:10.1530/EJE-08-0140.
26. Tsurko VV, Egorov IV. Osteoporosis, osteoarthritis and calcification — combined pathology. Prospects for treatment. Clinical gerontology. 2015;21(5-6):31-9. (In Russ.) Цурко В. В., Егоров И. В. Остеопороз, остеоартроз и кальциноз — сочетанная патология. Перспективы лечения. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):31-9.
27. Jørgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. Am J Epidemiol. 2004;160(6):549-56. doi:10.1093/aje/kwh252.
28. Demer LL, Tintut Y. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification. Curr Osteoporos Rep. 2009;7(2):42-6. doi:10.1007/s11914-009-0008-1.
29. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. Vasc Health Risk Manag. 2005;1(2):119-29. doi:10.2147/vhrm.1.2.119.64083.
30. Abedi F, Sadeghi M, Omidkhoda N, et al. HDL-cholesterol concentration and its association with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2023; 22(1):60. doi:10.1186/s12944-023-01827-x.
31. Miki T, Miyoshi T, Kotani K, et al. Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study. Atherosclerosis. 2019;283:1-6. doi:10.1016/j. atherosclerosis.2019.01.032.
32. Parhami F, Basseri B, Hwang J, et al. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. Circ. Res. 2002;91(7): 570-6. doi:10.1161/01.res.0000036607.05037.da.