

УДК 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36

А. Н. КОКОВ, В. Л. МАСЕНКО, Р. А. МУХАМАДИЯРОВ

Эквивалентная плотность кальциевых депозитов – новый диагностический паттерн атерокальциноза

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
E-mail: dr.kokov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Цель. Оценка плотности кальцинированного субстрата атеросклеротических бляшек каротидных артерий с использованием данных многосрезовой компьютерной томографии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. **Материал и методы.** В работе у 251 пациента с верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий, с высокой распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе и модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сонных артерий для оценки кальциевого индекса и определения эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД). Проведено морфологическое подисследование материала удаленных атеросклеротических бляшек с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) у 12 пациентов. **Результаты.** По данным МСКТ выделены 5 основных типов расположения кальциевых депозитов в толще атеросклеротической бляшки. Отмечена ассоциация тотально кальцинированных бляшек со стенозами сонных артерий более 30 %. По данным СЭМ выделены 2 ведущих паттерна – рассеянного и компактного типов микрокальцификации. Отмечена статистически достоверная ассоциация низкого уровня ЭПКД с рассеянным типом кальцификации как *in vivo* ($p=0,010$), так и *ex vivo* ($p=0,008$). Пациенты с ЭПКД сонных артерий менее $0,21 \text{ мг/мм}^3$ отмечали достоверно более высокую частоту выявления сахарного диабета 2-го типа ($p=0,0001$) и инсульта в анамнезе ($p=0,021$). При сопоставлении данных МСКТ о плотности кальциевых депозитов и локализации их в атеросклеротической бляшке отмечено статистически достоверное преобладание низкой ЭПКД при поверхностном кальцинозе бляшки ($p=0,002$). **Заключение.** Применение расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротического субстрата позволяет неинвазивно получить новые данные о структуре бляшки. Отмеченная ассоциация поверхностного распределения кальцификации с низкой плотностью кальциатов по данным МСКТ может свидетельствовать о потенциальной нестабильности бляшки.

Ключевые слова: атеросклероз, кальциноз, микрокальцификация, компьютерная томография

Для цитирования: Кокос А. Н., Масенко В. Л., Мухамадияров Р. А. Эквивалентная плотность кальциевых депозитов – новый диагностический паттерн атерокальциноза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36.

UDC 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36

A. N. KOKOV, V. L. MASENKO, R. A. MUKHAMADIYAROV

Equivalent density of calcium deposits – a new diagnostic pattern for atherocalcinosis

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russia, 650002
E-mail: dr.kokov@mail.ru

Received 23.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Objective. To assess the density of the calcified substrate of atherosclerotic plaques of the carotid arteries using data from the computed tomography of patients with multifocal atherosclerosis. **Material and methods.** In 251 patients with verified atherosclerosis of the coronary and carotid arteries, with a high prevalence of angina pectoris, a history of myocardial infarction and modifiable cardiovascular risk factors, multislice computed tomography (MSCT) of the carotid arteries was performed to assess the calcium index and determine the equivalent density of calcium deposits (EDCD). A morphological sub-study of the material from the removed atherosclerotic plaques was carried out using scanning electron microscopy (SEM) in 12 patients. **Results.** According to the MSCT data, we identified 5 main types of calcium deposit location in the thickness of the atherosclerotic plaque. We noted that totally calcified plaques were associated with carotid artery stenoses by more than 30 %. According to the SEM data, we identified 2 leading patterns: diffuse and compact types of microcalcification. There was a statistically significant association of a low level of EDCD with a diffuse type of calcification both *in vivo* ($p=0.010$) and *ex vivo* ($p=0.008$). Patients, having carotid artery EDCD less than 0.21 mg/mm^3 , reported a significantly higher incidence of type 2 diabetes mellitus ($p=0.0001$) and a history of stroke ($p=0.021$). When comparing the MSCT data

on the calcium deposit density and their localization in the atherosclerotic plaque, we noted a statistically significant predominance of low EDCD with superficial calcification of the plaque ($p=0.002$). *Conclusion.* The use of a calculated indicator of the equivalent density of calcium deposits of the atherosclerotic substrate allows us to non-invasively obtain new data on the structure of plaques. The observed association of the superficial distribution of calcification with low calcification density according to the MSCT data may indicate potential plaque instability.

Keywords: atherosclerosis, calcification, microcalcification, CT scan

For citation: Kokov A. N., Masenko V. L., Mukhamadiyarov R. A. Equivalent density of calcium deposits – a new diagnostic pattern for atherocalcinosis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(1):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36.

Введение

Развитие сосудистой кальцификации в настоящее время напрямую связывают с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и атеросклерозом [1]. В прошлом кальциноз считали пассивным дегенеративным процессом, возникающим на конечной стадии образования атеросклеротических бляшек у пожилых пациентов. Наличие выраженной кальцификации традиционно ассоциировалось с финальной стадией формирования атеросклеротической бляшки и рассматривалось как признак стабильности бляшки и ее устойчивости к разрыву [2]. Однако результаты ряда исследований показали противоположный, дестабилизирующий эффект кальциевых депозитов, вызывающих напряжение покрышки атеросклеротической бляшки, которое может привести к ее повреждению [3]. В настоящее время количественная оценка кальциноза коронарных артерий переживает стратификационный «ренессанс» на фоне активного изучения негативной прогностической роли кальциноза у категории пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, в том числе больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или реваскуляризацией коронарного русла в анамнезе [4, 5]. Кальцификация является важной структурной особенностью прогрессирующих атеросклеротических бляшек любой локализации. Исследование сонных артерий этой позиции может иметь принципиальное значение, поскольку они представляют собой сосуды большего калибра по сравнению с уже широко изученными коронарными артериями. Кроме того, на сегодняшний день еще не ясно, мешают ли кальцификации стабильности каротидных бляшек или представляют собой лишь пассивное явление без какого-либо клинического значения. Также еще предстоит выяснить возможную роль различных факторов риска в процессах кальцификации бляшек.

Параметры количественной оценки кальцинозов в проекции артерий по методу Агатстона позволяют сделать вывод о выраженности васкулярной кальцификации, характеризуют объем и эквивалентную массу гидроксипатита кальция, составляющего основной субстрат рентгенопозитивной бляшки. При этом структура кальциевого депозита может быть весьма вариабельной за счет компактного или рассеянного распределения микрокальцинозов в проекции исследуемого участка кальциноза [6]. Оценка плотности кальциевых депозитов является предметом изучения с позиции ее влияния на стабильность атеросклеротической бляшки и определения прогноза больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [7, 8].

Целью настоящего исследования явилась оценка плотности кальцинированного субстрата атероскле-

ротических бляшек каротидных артерий с использование данных многосрезовой компьютерной томографии пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы исследования

В одноцентровое обсервационное одномоментное когортное исследование включен 251 пациент мужского пола (медиана возраста 61 (56; 65) год), проходивший лечение на базе клиники Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ). Критериями включения являлись: возраст менее 75 лет, верифицированное атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий, кальциноз сонных артерий по данным МСКТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных и сонных артерий, тяжелая сопутствующая патология, в том числе онкологические заболевания. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 11 от 27.12.2019 г.). У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие (утверждено 27.12.2019 г.). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Большинство пациентов, включенных в исследование, ранее перенесли инфаркт миокарда, характеризовались наличием гипертонии, имели признаки стенокардии ФК II–III и значимой застойной сердечной недостаточности. В исследуемой выборке отмечена довольно значительная распространенность модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, таких как табакокурение, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и гиперхолестеринемия. Полученные данные клинико-анамнестической характеристики соответствуют результатам крупных российских и международных эпидемиологических исследований и в целом отражают реальную клиническую тяжесть больных ИБС, поступающих в стационары Кемеровской области.

Для верификации атеросклеротического поражения сонных артерий и определения степени стеноза всем пациентам выполнено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) магистральных артерий шеи на сонографе Vivid 7 Dementia (*General Electric*, США) с линейными датчиками с частотой 5–7 МГц по общепринятой методике.

Оценку тяжести поражения коронарного русла проводили с помощью селективной коронарной ангиографии (КАГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Общая клинико-anamnestическая характеристика группы

Table 1

General clinical and anamnetic characteristics of the study group

Показатель	Общая выборка (n=251)
Мужчины, n (%)	251 (100)
Возраст, лет, Me (LQ; UQ)	61 (56; 65)
ИМТ, кг/м ² , Me (LQ; UQ)	28,4 (25,6; 30,4)
ИМТ>30 кг/м ² , n (%)	75 (29,9)
Курение, n (%)	97 (38,6)
АГ в анамнезе, n (%)	224 (89,2)
СД 2-го типа, n (%)	53 (21,1)
Гиперхолестеринемия, n (%)	100 (39,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	192 (76,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	14 (5,6)
Стенокардия ФК I, n (%)	26 (10,4)
Стенокардия ФК II, n (%)	111 (44,2)
Стенокардия ФК III, n (%)	73 (29,1)
ХСН ФК I, n (%)	12 (4,8)
ХСН ФК II, n (%)	185 (73,7)
ХСН ФК III, n (%)	54 (21,5)
ФВ ЛЖ в %, Me (LQ; UQ)	54 (46; 62)
ФВ ЛЖ ≤40%, n (%)	24 (9,6)
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me, (LQ; UQ)	102 (85; 112)

Количественную оценку кальциноза сонных артерий осуществляли с помощью компьютерной томографии на мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (*Siemens*, Германия) путем сканирования со следующими параметрами: напряжение 120 кВ, сила тока 55 мА, скорость вращения трубки 0,33 с, матрица 512×512. Полученные изображения оценивали с помощью программного продукта CaScore, входящего в пакет постпроцессинговой обработки рабочей станции Leonardo (*Siemens*, Германия). Помимо определения кальциевого индекса (КИ) в единицах Агатстона (AU), при исследовании каротидных артерий для них были получены данные суммарного показателя объема кальциевых депозитов (ОКД, мм³) и эквивалентной массы кальциевого депозита – гидроксиапатита кальция (ЭМКД, мг). Количественная оценка кальциноза сосудистого русла отражает степень тяжести кальцификации, распространенность и объемные характеристики кальциевых депозитов. Однако распределение соединений кальция в пределах атеросклеротической бляшки может варьировать от «рассеянного» до «компактного». Таким образом, требуется дополнительная оценка кальцината с позиции определения его плотности. Гистохимический, микроскопический анализ удаленных атеросклеротических бляшек позволяет оценить плотность депозита. Но в литературе не было найдено сведений об использовании неинвазивных методик, позволяющих получить количественные значения плотности кальцинов.

В качестве дополнительного параметра, характеризующего пространственное распределение соединений кальция в пределах атеросклеротического субстрата и дающего количественную оценку его плотности, нами был использован показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД, мг/мм³), который рассчитывался как отношение суммарных значений ЭМКД и ОКД [9]. Данный параметр определялся как для коронарных, так и для брахиоцефальных артерий.

Исследование по оценке морфологической структуры бляшек сонных артерий и соответствия данных МСКТ о плотностной характеристике кальциевых депозитов с данными гистологического исследования было выполнено в подгруппе пациентов из основной выборки, подвергшихся плановой каротидной эндартерэктомии (n=12).

Перед оперативным вмешательством всем пациентам этой группы выполняли повторное исследование каротидных артерий методом МСКТ с количественной оценкой кальциноза. После эндартерэктомии атеросклеротические бляшки помещали в 10 % водный раствор формалина. Анализ морфологии удаленных атеросклеротических бляшек осуществляли методами МСКТ и сканирующей электронной микроскопии.

После суточной фиксации в формалине биоматериал окрашивали 2 % тетраоксидом осмия, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (*Electron Microscopy Sciences*, США) и далее проводили ее по-

лимеризацию при 60 °С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке с напылением углерода (толщина покрытия 10–15 нм). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ. На цифровых микрофотографиях идентифицировали депозиты гидроксипатита кальция, клеточные структуры, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами ткани.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics v.22.0 (США). Для количественных признаков данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ;UQ). Количественные и порядковые переменные сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни; качественные признаки – с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена (r). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным МСКТ отмечена высокая распространенность билатерального атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий – 57,3 % (144 пациента). Локализация бляшек с включениями кальцинатов во всех случаях соответствовала области бифуркации общей сонной артерии и проксимальному сегменту внутренней сонной артерии.

Детальное изучение МСКТ-изображений позволило визуально выделить 5 основных типов расположения кальциевых депозитов в толще атеросклеротического субстрата относительно поверхности бляшек сонных артерий:

- поверхностный тип: расположение кальцинатов на поверхности бляшки;
- смешанный, преимущественно поверхностный тип: большая часть кальцинатов располагается субинтимально и в поверхностных отделах ядра бляшки;
- тотальный тип: кальцификация распространяется на всю толщу бляшки;
- смешанный, преимущественно глубокий тип: большая часть кальцификации охватывает глубокие отделы бляшки;
- глубокий тип: кальцинаты располагаются только в проекции меди и глубоких отделов атероматозного ядра.

На рис. 1 представлены примеры основных типов локализации кальцинатов в бляшках и характеристика распространенности этих типов в основной выборке.

По данным настоящего исследования, у пациентов с МФА было выявлено лишь 9,3 % бляшек сонных артерий с поверхностным типом кальцификации. Большинство кальцинированных каротидных бляшек относилось к смешанным типам с вовлечением в процессы кальцификации центральных участков и медиального слоя стенки артерии.

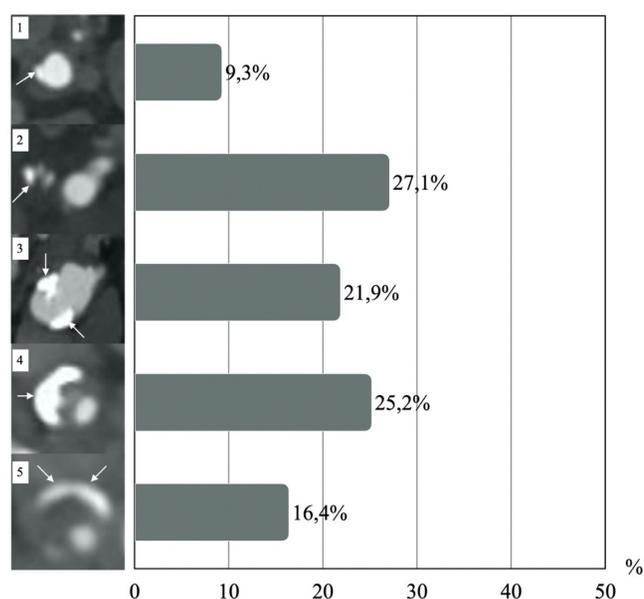


Рис. 1. Частота выявления различных вариантов локализации кальцинатов внутри атеросклеротических бляшек каротидных артерий по данным многосрезовой компьютерной томографии: 1 – поверхностный тип, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный тип, 3 – тотальный тип, 4 – смешанный, преимущественно глубокий тип, 5 – глубокий тип. Белыми стрелками отмечены депозиты кальция

Fig. 1. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries according to MSCT: 1 – superficial type, 2 – mixed, predominantly superficial type, 3 – total type, 4 – mixed, predominantly deep type, 5 – deep type. White arrows indicate calcium deposits

Оценка связи преимущественной локализации кальциевых депозитов в структуре атеросклеротического субстрата и степени стенозов сонных артерий указывает на преобладание тотально кальцинированных бляшек и смешанного типа бляшек с поверхностной кальцификацией у пациентов со стенозами от 30 до 50 % и гемодинамически значимыми стенозами более 50 % (рис. 2). Локализация кальциевых депозитов в области медиальной оболочки и глубоких отделах бляшки была более типична для стенозов сонных артерий менее 30 %.

При количественной оценке кальциноза по данным МСКТ в общей выборке пациентов с МФА, ввиду наличия кальцинированных атеросклеротических бляшек сонных артерий, КИ равнялся 59,7 (3,4; 351,5) AU. При сравнительном анализе показателей количественной оценки кальциноза отмечены более высокие значения КИ, объема и массы кальциевых депозитов у пациентов со стенозами более 50 % просвета артерий.

Однако существенные различия показателей каротидного кальциноза в группах с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами сонных артерий были обусловлены в первую очередь низкими значениями у пациентов со стенозами от 0 до 30 % (рис. 3). Тогда как кальцификация бляшек, вызывающих 30–50 % стеноз, была недостоверно больше, чем при стенозах более 50 % (199,8 AU против 147,9 AU, $p = 0,45$).

С целью дополнительной оценки кальцинированной части атеросклеротических бляшек коронарных и каротидных артерий был использован расчетный

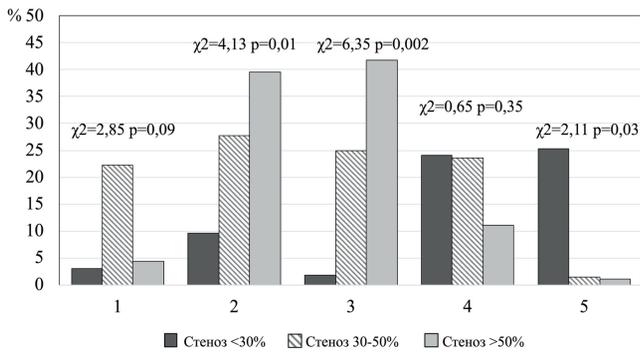


Рис. 2. Частота выявления различных вариантов локализации кальцинатов внутри атеросклеротических бляшек сонных артерий в зависимости от степени их стеноза: 1 – поверхностный, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный, 3 – тотальный, 4 – смешанный, преимущественно глубокий, 5 – глубокий

Fig. 2. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries depending on their stenosis degree: 1 – superficial, 2 – mixed, mainly superficial, 3 – total, 4 – mixed, mainly deep, 5 – deep

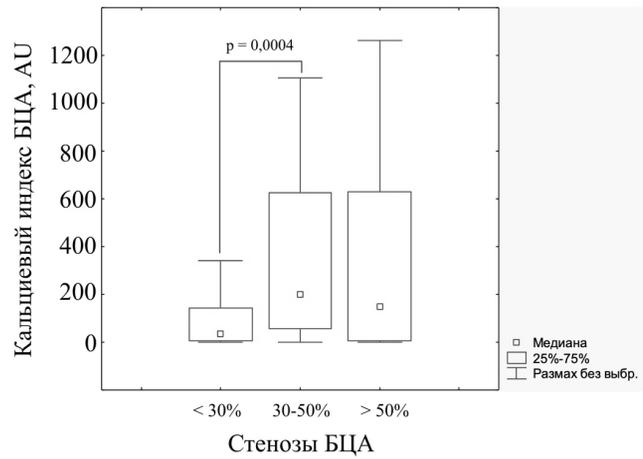


Рис. 3. Диаграмма размаха кальциевого индекса брахиоцефальных артерий в зависимости от стеноза каротидных артерий

Fig. 3. Diagram of the brachiocephalic artery calcium index depending on the carotid artery stenosis

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов, включенных в морфологическое подисследование

Table 2

Clinical characteristics of patients included in the morphological substudy

Показатель	Значение (n=12)
Возраст, лет, Ме (LQ; UQ)	62 (58; 61)
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	5 (41,7)
Курение, n (%)	5 (41,7)
АГ в анамнезе, n (%)	10 (83,3)
СД 2 типа, n (%)	5 (41,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	7 (58,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (83,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (16,6)
Стенокардия, n (%)	3 (25,0)
ХСН ФК I, n (%)	1 (8,3)
ХСН ФК II, n (%)	11 (91,6)
ХСН ФК III, n (%)	0 (0)
Трехсосудистое поражение КА, %	4 (33,3)
ФВ ЛЖ <40 %, n (%)	0 (0)
Показатель по шкале EuroSCORE в баллах, Ме, (LQ; UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Ме, (LQ; UQ)	97 (85;112)

показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД), который указывает на общие плотностные характеристики кальцинатов исследуемого бассейна. Данный показатель был предварительно анализирован с использованием выборки больных (n=12), подвергшихся каротидной эндартерэктомии, путем сопоставления данных МСКТ каротидных атеросклеротических бляшек с результатами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) извлеченных бляшек внутренних сонных артерий с участками атерокальциноза.

Всем пациентам, вошедшим в морфологическое подисследование, по данным МСКТ верифицировали гемодинамически значимые стенозы сонных

артерий в области бифуркации – 82,6 (77; 86,5) %. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критериями распределения гидроксиапатита кальция в структуре кальциевого депозита бляшки явились визуальные признаки по данным электронной микроскопии, объединенные в 2 кластера микрокальцификации – рассеянный тип (тип А) и компактный тип (тип Б). В основу кластерной дифференцировки структурных особенностей кальциноза каротидных артерий легли данные работ F. Otsuka и K. Yahagi et al. [10, 11].

Паттерны взаимного расположения и внешняя характеристика микрокальцинатов в структуре

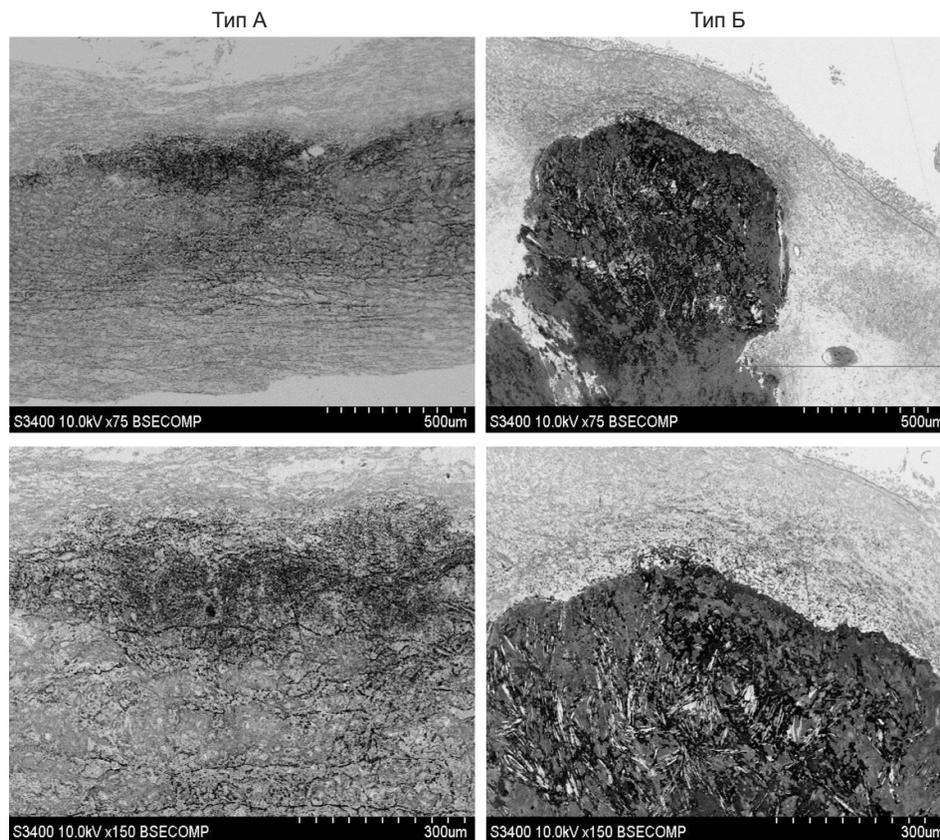


Рис. 4. Основные паттерны микрокальцификации атеросклеротической бляшки по данным сканирующей электронной микроскопии: тип А (рассеянный), тип Б (компактный)

Fig. 4. Main patterns of atherosclerotic plaque microcalcification according to scanning electron microscopy: type A (scattered), type B (compact)

кальциевых депозитов представлены на рис. 4. Для первого типа микроструктуры (тип А) было характерно наличие множественных мелких (10–30 мкм) кристаллов гидроксиапатита кальция диффузно или в виде облаковидных участков в неинтимае. Второй тип микроструктуры кальциатов (тип Б) был представлен крупными кальциевыми депозитами (до 600 мкм), которые находили в виде включений в неинтимае. Такие депозиты были гетерогенны по структуре и представляли собой игольчатые и округлые кристаллы, образующие единый конгломерат.

Следует отметить то, что оба типа микроструктуры кальциатов встречались в каждом из изученных микропрепаратов бляшек, но при этом можно было выделить ведущий паттерн структуры микрокальцификации. Таким образом, у 4 пациентов был отмечен ведущий тип А, в структуре бляшек других 8 пациентов на фоне участков рассеянной кальцификации преобладали массивные кальциаты (тип Б). При анализе данных МСКТ сонных артерий до операции и удаленных бляшек перед подготовкой макропрепаратов для СЭМ отмечены высокие показатели количественных параметров кальцификации атеросклеротических субстратов обоих типов (рис. 5).

При сопоставимых значениях КИ, объема и массы депозитов была выявлена достоверно низкая ЭПКД (0,18 (0,17; 0,18) мг/мм³) при рассеянном типе А микроструктуры кальциатов. Сравнительная характеристика количественных параметров МСКТ кальцинированных бляшек при различных типах кальцификации представлена в табл. 3.

При сравнительном попарном анализе показателей количественной оценки кальциноза, полученных *in vivo* и *ex vivo*, не было выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, мы получили подтверждение валидности использования данных количественной оценки кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек в отношении косвенной оценки микроструктуры кальциатов.

Отсутствие данных литературы об использовании показателя ЭПКД в оценке тяжести поражения периферического артериального русла поставило перед нами задачу сопоставления групп пациентов с высокой и низкой плотностью кальциевых депозитов каротидных артерий. Пациенты общей выборки были разделены на 2 группы на основании показателей ЭПКД ниже и выше значения медианы, которая составила 0,21 мг/мм³. Таким образом, 137 пациентов вошли в группу с ЭПКД менее 0,21 мг/мм³, во вторую группу, со значением ЭПКД БЦА равным или более 0,21 мг/мм³, вошли 114 больных. Сравнительные клинко-инструментальные характеристики групп представлены в табл. 4.

Для больных с высокой и низкой ЭПКД не было выявлено различий по частоте диагностики ожирения, употреблению табака, тяжести коронарного поражения. Вместе с тем у больных с низкой ЭПКД достоверно чаще отмечали наличие сахарного диабета 2-го типа и инсульта в анамнезе.

У пациентов с плотными кальциатами значительно чаще выявляли гемодинамически значимые

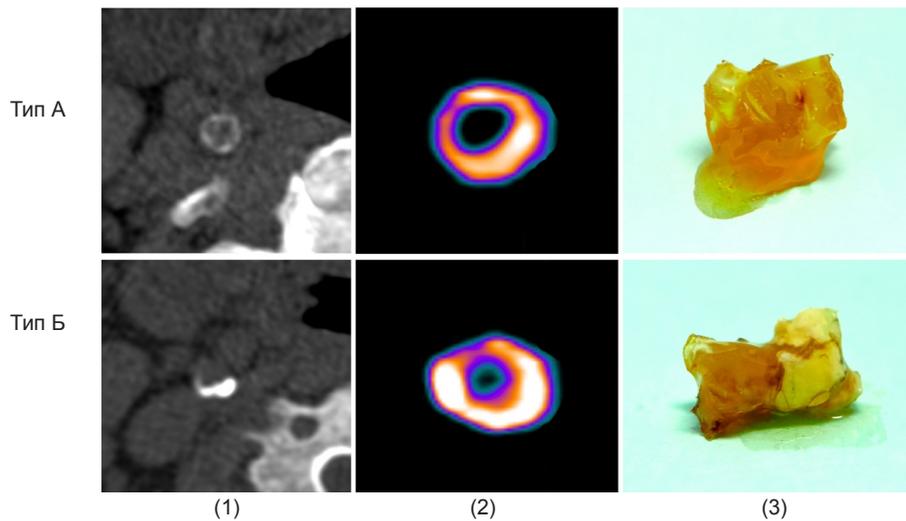


Рис. 5. Нативная многосрезовая компьютерная томография: 1 – сонные артерии, 2 – удаленные участки каротидных артерий с бляшками, 3 – макропрепараты, фиксированные эпоксидной смолой
 Fig. 5. Native MSCT: 1 – carotid arteries, 2 – removed sections of carotid arteries with plaques, 3 – macroscopic specimens fixed with epoxy resin

Таблица 3

Результаты количественной оценки кальциноза бляшек сонных артерий до операции каротидной эндартерэктомии (*in vivo*) и после операции (*ex vivo*), Me (LQ; UQ)

Table 3

Quantitative assessment results of carotid artery plaque calcification before carotid endarterectomy surgery (*in vivo*) and after surgery (*ex vivo*), Me (LQ; UQ)

Показатель	Тип А (n=4)	Тип Б (n=8)	p
<i>in vivo</i>			
КИ, AU	449,9 (367,4; 538,9)	475,9 (453,0; 536,1)	0,72
ОКД, мм ³	392,7 (339,7; 475,6)	411,9 (368,8; 465,2)	0,68
ЭМКД, мг	62,1 (59,5; 76,9)	90,2 (73,1; 105,5)	0,06
ЭПКД, мг/мм ³	0,18 (0,17; 0,18)	0,22 (0,19; 0,23)	0,01
<i>ex vivo</i>			
КИ, AU	434,7 (350,4; 529,3)	455,3 (420,5; 518,0)	0,79
ОКД, мм ³	362,1 (304,6; 442,2)	401,4 (348,0; 475,2)	0,12
ЭМКД, мг	59,9 (54,1; 72,1)	87,9 (69,1; 106,1)	0,11
ЭПКД, мг/мм ³	0,17 (0,16; 0,18)	0,22 (0,18; 0,24)	0,008

стенозы сонных артерий (57,9 % против 18,3 % у больных с низкой ЭПКД, $p=0,003$). Из ряда показателей, характеризующих липидный обмен, так же, как и при различной плотности ЭПКД КА, достоверно большими значениями при низкой плотности кальциатов сонных артерий характеризовался уровень тиреоглобулина (ТГ) ($p=0,03$).

При оценке корреляционной связи уровня кальциноза (КИ) и плотности депозитов кальция каротидных артерий отмечено, что корреляционная связь ЭПКД и КИ при ЭПКД ниже медианы (0,21 мг/мм³) равнялась $r=0,35$ ($p<0,001$), тогда как при уровне ЭПКД выше медианы – $r=0,46$ ($p<0,001$). То есть плотность депозитов кальция сонных артерий продолжает увеличиваться при нарастании кальциноза.

При сопоставлении данных МСКТ о плотности кальциевых депозитов и локализации их в атеросклеротической бляшке отмечено статистически достоверное преобладание низкой ЭПКД при поверхност-

ном кальцинозе бляшки. Высокая плотность кальциатов достоверно чаще выявлялась при смешанном, преимущественно глубоком типе (рис. 6).

Происходящая в последнее десятилетие смена парадигмы в идентификации лиц, подверженных риску, для включения стратегий раннего выявления субклинического атеросклероза в дополнение к использованию традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, требует поиска информативных диагностических подходов раннего выявления атеросклероза. Количественная оценка кальцификации коронарных артерий с помощью бесконтрастной компьютерной томографии стала одним из наиболее эффективных средств для уточнения оценки сердечно-сосудистого риска. Исследования демонстрируют, что балльная оценка коронарного кальциноза обеспечивает дополнительную прогностическую ценность выше традиционных факторов риска, а также улучшает идентификацию пациентов из группы риска.

Сравнительная клинко-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от эквивалентной плотности кальциатов каротидных артерий

Table 4

Comparative clinical and instrumental characteristics of patients depending on the equivalent density of carotid artery calcifications

Показатель	ЭПКД БЦА <0,21 (n=137)	ЭПКД БЦА >0,21 (n=114)	p
Ожирение, n (%)	49 (35,8)	40 (35,1)	0,731
Курение, n (%)	63 (45,9)	43 (37,7)	0,207
СД 2-го типа, n (%)	62 (45,3)	9 (7,9)	0,000
ПИКС в анамнезе, n (%)	117 (85,4)	82 (71,9)	0,053
ОНМК в анамнезе, n (%)	17 (12,4)	4 (3,5)	0,021
АГ в анамнезе, n (%)	122 (89,1)	103 (90,4)	0,129
Стенокардия ФК III, n (%)	46 (33,5)	44 (38,5)	0,497
ХСН ФК III, n (%)	31 (22,6)	38 (33,3)	0,157
Стенозы БЦА более 50 %, n (%)	25 (18,3)	66 (57,9)	0,003
ФВ, Me (LQ; UQ)	53,9 (49,8; 59,5)	52,8(47,3; 59,1)	0,397
Кальциевый индекс, AU, Me (LQ; UQ)	67,9 (5,0; 472,1)	123,2 (34,4; 578,2)	0,028
НbA1c, %, Me (LQ; UQ)	6,5 (5,2; 6,6)	5,2 (4,3; 6,3)	0,000
ОХ, ммоль/л, Me (LQ; UQ)	4,75 (4,20; 5,50)	4,69 (4,10; 6,70)	0,75
ЛПНП, ммоль/л, Me (LQ; UQ)	2,60 (1,86; 2,95)	2,53 (2,32; 3,51)	0,11
ЛПВП, ммоль/л, Me (LQ; UQ)	1,12 (0,79; 1,22)	1,10 (0,82; 1,28)	0,69
ТГ, ммоль/л, Me (LQ; UQ)	2,12 (1,55; 2,51)	1,45 (1,33; 1,84)	0,03
СКФ мл/мин/1,73м ² , Me (LQ; UQ)	102,2 (98,2; 105,2)	104,2 (92,2; 105,9)	0,19

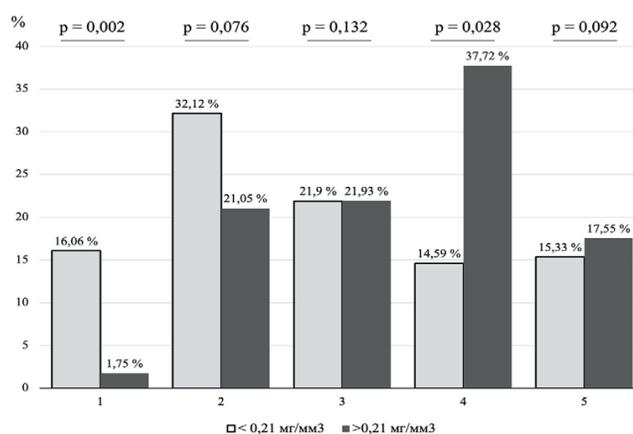


Рис. 6. Частота выявления различных вариантов локализации кальциатов внутри атеросклеротических бляшек сонных артерий в зависимости от ЭПКД: 1 – поверхностный, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный, 3 – тотальный, 4 – смешанный, преимущественно глубокий, 5 – глубокий

Fig. 6. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries depending on EDCD: 1 – superficial, 2 – mixed, predominantly superficial, 3 – total, 4 – mixed, predominantly deep, 5 – deep

Но метод Агатстона не позволяет получить информацию о характере распределения соединений кальция в бляшке. По мнению многих авторов, расположение кальциатов на поверхности значительно ухудшает прогноз вследствие повышенного риска разрыва таких бляшек [12–14].

Считается, что отложения кальция в глубоких слоях бляшки обусловлены индуцированной минерализацией матрикса в результате нарушения баланса

регуляторов остеогенеза (остеопонтин, остеопротегерин, матриксный Gla-протеин, фетуин-А), тогда как кальцификация поверхности бляшки связана с неоангиогенезом и воспалительной реакцией [15].

Широкие возможности оценки структуры атеросклеротической бляшки отрывают методы внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии, получившие развитие в последнее время [8]. Однако информативность и точность данных

методик сопряжена с инвазивностью, высокими затратами на расходные материалы и ограничением использования их в специализированных кардиологических центрах.

Поиск доступных инструментов получения данных о характеристике кальцинированной части атеросклеротической бляшки привел к разработке расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевого депозита, который имеет в своей основе данные рутинной количественной оценки кальциноза по данным МСКТ. Несмотря на очевидную простоту его определения, до недавнего времени ЭПКД не использовался в клинической практике и научной работе. По принципу получения наиболее близок к ЭПКД модифицированный индекс Агатстона [16]. Но при его расчете используется не эквивалентная масса кальцината, а его максимальная рентгеновская плотность. В этом случае, ориентируясь на максимальные значения рентгеноконтрастности бляшки, данные о ее плотности получить нельзя. В связи с этим нами была проведена оценка кальцинированных субстратов при атеросклерозе сонных артерий с использованием расчетного показателя ЭПКД.

В качестве объективизирующей методики была выбрана оценка микрокальцификации с использованием СЭМ. Микроизображения, полученные с использованием СЭМ в обратно-рассеянных электронах, имеют визуальное сходство с традиционными электронограммами трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), но представлены в инвертированном (негативном) контрасте. Сходство изображений обусловлено тем, что для фиксации и окрашивания образцов используются те же красители, что и для ТЭМ, в результате при обоих методах происходит контрастирование одних и тех же структур. Существенным преимуществом СЭМ является размер площади изучаемого объекта [17]. При исследовании ТЭМ площадь не превышает $0,5 \text{ м}^2$, тогда как СЭМ позволяет оценивать качественную структуру с площадью от 1 см^2 и выше. Критериями распределения гидроксиапатита кальция в структуре кальциевого депозита бляшки явились визуальные признаки по данным электронной микроскопии.

Формирование макрокальцинатов в структуре неоинтимы и липидного ядра атеросклеротической бляшки является динамическим процессом. Образованию конгломератов гидроксиапатита кальция предшествует экспрессия белков костного матрикса, костного морфогенетического протеина 2 (BMP-2), остеопротегерина, костного сиалопротеина, остеокальцина и других факторов, регулирующих дифференцировку остеобластов [14]. В дальнейшем скопления микрокальцинатов организуются в пластинчатые, узелковые формы конгломератов, увеличивающиеся в динамике. Образованию массивных конгломератов может также предшествовать кровоизлияние в липидное ядро бляшки [18].

В нашем исследовании вблизи массивных кальцинатов часто наблюдались клетки моноцитарного ряда. Схожие данные были получены при анализе 136 удаленных бляшек сонных артерий New S. с соавторами, которые отмечали сильную прямую кор-

реляционную связь между большим количеством макрофагов и массивным кальцинозом бляшек [19].

Данные патоморфологических исследований позволили связать структуру кальцинатов сосудистой стенки со стабильностью бляшки. Микрокальцификация атеросклеротического субстрата повышает риск разрыва покрышки бляшки за счет увеличения механического напряжения и предрасположенности бляшки к микроразрывам с последующим тромбозом [20]. Преобладание низкой ЭПКД при поверхностной локализации кальцинированного субстрата бляшки, выявленное по данным настоящего исследования, подтверждает эти данные и характеризует потенциальную нестабильность бляшки. В пользу этого свидетельствует более высокая частота инсультов в анамнезе у пациентов с низкой ЭПКД сонных артерий (12,4 %).

Полученные данные о низкой ЭПКД сонных артерий у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа с условием того, что у этих пациентов средние значения объема и массы кальцинатов по данным МСКТ значительно превышают аналогичные значения у пациентов без диабета, позволяет предположить наличие массивных, но «рассеянных» в пределах атеросклеротического субстрата кальцинированных участков. Косвенно это подтверждается данными цветного дуплексного сканирования сонных артерий о преобладании у больных диабетом частично кальцинированных, гетерогенных бляшек. Это может свидетельствовать как в пользу быстрого нарастания мягкотканного компонента бляшки, так и замедленной кальцификации атеросклеротического субстрата у больных сахарным диабетом.

Заключение

Применение расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротического субстрата позволяет неинвазивно получить новые данные о структуре бляшки. Отмеченная ассоциация поверхностного распределения кальцификации с низкой плотностью кальцинатов по данным МСКТ может свидетельствовать о потенциальной нестабильности бляшки. Полученные данные являются основой для дальнейшего изучения диагностических возможностей нового неинвазивного инструмента количественной и качественной оценки атерокальциноза с целью определения прогноза и эффективности первичной и вторичной профилактики мультифокального атеросклероза.

Источник финансирования / Financial support

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири». / The study was carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute No. 0419-2022-0002 «Development of innovative models for managing

the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Lecker A, Mukherjee D. Coronary Calcium Risk Score and Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):280-284. Doi: 10.2174/1570161118666200403143518.
2. Huang H, Virmani R, Younis H et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103(8):1051-1056. Doi: 10.1161/01.cir.103.8.1051.
3. Игнатьев И.М., Челышев Ю.А., Заночкин А.В. и др. Кальцификация атеросклеротических бляшек и оценка их стабильности // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 13–20. [Ignatiev IM, Chelyshev YuA, Zanochnik AV, Gafurov MR, Orlinsky SB, Mamin GV, Khairullin RN. Calcification of atherosclerotic plaques and assessment of their stability. *Angiol Vasc Surg*. 2017;23(1):13-20. (In Russ.)].
4. Кнуutti Ю. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // *Рос. кардиол. журн.* – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 37–57. [Knuutti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 2020;25(2):37-57. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
5. Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование // *Тер. арх.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 467–472. [Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study. *Thor Arch*. 2022;94(4):467-472. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/0403660.2022.04.201463.
6. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. и др. Сравнительный анализ структуры атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией по данным компьютерной томографии коронарных артерий // *Кардиол. вестн.* – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 48–56. [Barysheva NA, Merkulova IN, Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, Gaman SA, Mironov VM, Shakhnovich RM, Zhukova NS, Sukhinina TS, Staroverov II, Ternovoy SK. Assessment of atherosclerotic plaques morphology and composition by computed tomography coronary angiography: comparison in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Russ Cardiol Bull*. 2020;15(4):48-56. (In Russ.)]. Doi: 10.36396/MS.2020.15.4.007.
7. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1442-1448. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq150.
8. Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н. и др. Сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек коронарных артерий // *Мед. визуализ.* – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 7–19. [Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, Merkulova IN, Mironov VM, Gaman SA, Ternovoy SK. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. *Med Visualiz*. 2018;(4):7-19. (In Russ.)]. Doi: 10.24835/1607-0763-2018-4-7-19.
9. Коков А.Н., Масенко В.Л., Малюта Е.Б. и др. Особенности кальциноза коронарного и некоронарного сосудистого русла у больных мультифокальным атеросклерозом // *Радиол.-практ.* – 2013. – № 1. – С. 29–36. [Kokov AN, Masenko VL, Maluta EB, Semenov SE, Barbarash OL. Features of calcification of the coronary and non-coronary vascular bed in patients with multifocal atherosclerosis. *Radiol-pract*. 2013;(1):29-36. (In Russ.)].
10. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):724-736. Doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642.
11. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, Virmani R. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):79-98. Doi: 10.1038/nrcardio.2015.164.
12. Poorthuis MHF, Herings RAR, Dansey K, Damen JAA, Greving JP, Schermerhorn ML, de Borst GJ. External Validation of Risk Prediction Models to Improve Selection of Patients for Carotid Endarterectomy. *Stroke*. 2022;53(1):87-99. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.03252.
13. Espitia O, Chatelais M, Steenman M, Charrier C, Maurel B, Georges S, Houlgatte R, Verrecchia F, Ory B, Lamoureux F, Heymann D, Gouëffic Y, Quillard T. Implication of molecular vascular smooth muscle cell heterogeneity among arterial beds in arterial calcification. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191976. 2018;13(1):e019197. Doi: 10.1371/journal.pone.0191976.
14. Montanaro M, Scimeca M, Anemona L, Servadei F, Giacobbi E, Bonfiglio R, Bonanno E, Urbano N, Ippoliti A, Santeusano G, Schillaci O, Mauriello A. The Paradox Effect of Calcification in Carotid Atherosclerosis: Microcalcification is Correlated with Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):395. Doi: 10.3390/ijms22010395.
15. Karlöf E, Seime T, Dias N, Lengquist M, Witasp A, Almqvist H, Kronqvist M, Gadin JR, Odeberg J, Maegdefessel L, Stenvinkel P, Matic LP, Hedin U. Correlation of computed tomography with carotid plaque transcriptomes associates calcification with lesion-stabilization. *Atherosclerosis*. 2019;288:175-185. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.005.
16. Miralles M, Merino J, Busto M, Perich X, Barranco C, Vidal-Barraquer F. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(5):561-567. Doi: 10.1016/j.ejvs.2006.02.019.
17. Ruiz JL, Hutcheson JD, Cardoso L, Bakhshian Nik A, Condado de Abreu A, Pham T, Buffolo F, Busatto S, Federici S, Ridolfi A, Aikawa M, Bertazzo S, Bergese P, Weinbaum S, Aikawa E. Nanoanalytical analysis of bisphosphonate-driven alterations of microcalcifications using a 3D hydrogel system and in vivo mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(14):e1811725118. Doi: 10.1073/pnas.1811725118.
18. van den Bouwhuijsen QJ, Bos D, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Franco OH, van der Lugt A, Vernooij MW. Coexistence of Calcification, Intraplaque Hemorrhage and Lipid Core within the Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque: The Rotterdam Study. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(5-6):319-324. Doi: 10.1159/000381138.
19. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Calcifying Matrix Vesicles and Atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7463590. Doi: 10.1155/2017/7463590.
20. Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А. и др. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабиль-

ных атеросклеротических бляшек коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования // Рос. электр. журн. луч. диагност. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 68–79. [Ternovoy SK, Shabanova MS, Gaman SA et al. Role of computed tomography in detection of vulnerable coronary plaques in comparison with intravascular ultrasound. REJR. 2016;6(3):68-79. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68- 79.

Информация об авторах

Кокв Александр Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: dr.kokov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

Масенко Владислава Леонидовна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: dr.masenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3970-4294.

Мухамадияров Ринат Авхадьевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: radiology@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5558-3229.

Authors information

Kokov Alexander N. – MD, Head, Laboratory of Radiology Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dr.kokov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

Masenko Vladislava L. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Researcher, Laboratory of Radiology Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dr.masenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3970-4294.

Mukhamadiyarov Rinat A. – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: radiology@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5558-3229.