

Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска.

Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы: патоморфология, распространенность, факторы риска

Елена Викторовна Бочкарева^{1*}, Ирина Витальевна Ким¹,
Екатерина Кронидовна Бутина¹, Игорь Дмитриевич Стулин²,
Сергей Александрович Труханов², Борис Александрович Руденко¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Кальциноз артерий молочной железы (КМА) является формой кальциноза медиальной оболочки средних и мелких артерий (кальциноза Менкеберга), что отличает его от кальциноза, связанного с атеросклеротическим процессом и локализованного в интиме сосуда. Имеются данные о связи КМА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что позволяет рассматривать его в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. Целью 1-й части обзора является анализ современной литературы, посвященной распространенности КМА, факторам, связанным с его возникновением, и ассоциации КМА с традиционными факторами риска ССЗ. По данным программ онкологического скрининга распространенность КМА составляет в среднем 12,7%, увеличивается с возрастом, достигая 50% у 80-летних женщин, не являясь при этом атрибутом «здорового старения», зависит от расовой и этнической принадлежности. Имеется связь с репродуктивной функцией, частота КМА возрастает в зависимости от количества рожденных детей, при грудном вскармливании, в менопаузе, снижается на фоне гормонозаместительной терапии. Среди курящих женщин частота КМА парадоксальным образом в 2 раза меньше, чем у некурящих. Обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с состояниями, патогенетически связанными с ССЗ: увеличением частоты гиперлипидемии, диабета, хронической болезни почек, снижением костной массы. Имеется сильная корреляция КМА с коронарным кальцием – индикатором коронарного атеросклероза. В то же время отсутствует статистически значимая связь КМА с избыточной массой тела и ожирением, курением, имеется слабая связь с артериальной гипертензией, что может свидетельствовать о самостоятельной патофизиологической роли КМА в развитии сосудистой патологии, и позволяет рассматривать КМА в качестве независимого маркера для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин. Полагают, что КМА является маркером более генерализованной тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях, приводящей к системному увеличению артериальной жесткости, что способствует развитию ССЗ.

Ключевые слова: кальциноз, артерии молочной железы, распространенность, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., Стулин И.Д., Труханов С.А., Руденко Б.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы: патоморфология, распространенность, факторы риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):244-250. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-244-250

Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology, Prevalence and Risk Factors

Elena V. Bochkareva^{1*}, Irina V. Kim¹, Ekaterina K. Butina¹, Igor D. Stulin², Sergey A. Trukhanov², Boris A. Rudenko¹,
Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

³ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Breast arterial calcification (BAC) is a type of calcification of the media of the middle and small arteries (Menkeberg's calcification). This distinguishes it from calcification associated with the atherosclerotic process and localized in the intima of the vessel. There are data on the association of BAC with cardiovascular diseases (CVD). This allows it to be considered as a new marker of cardiovascular risk in women. The purpose of the first part of the review is to analyze the current literature on the prevalence of BAC, factors related to its occurrence and the association of BAC with traditional CVD risk factors. The prevalence of BAC (data from cancer screening programs) is about 12.7%, and it increases with age to 50% in 80-year-old women. It is not an attribute of "healthy aging", but depends on race and ethnicity. There is a connection with reproductive function. The frequency of BAC increases with the number of children born, with breastfeeding, in menopause, and decreases during hormone replacement therapy. Smoking women have a BAC frequency 2 times less than non-smokers. Detection of BAC on mammograms is associated with conditions pathogenetically associated with CVD: an increase in the frequency of hyperlipidemia, diabetes, chronic kidney disease, a decrease in bone mass. There is a strong correlation of BAC with coronary calcium (indicator of coronary atherosclerosis). A statistically significant association of BAC with overweight, obesity, and smoking was not found, but there is a weak association with arterial hypertension. This may indicate an independent pathophysiological role of BAC in the development of vascular disorders and allows us to consider BAC as an independent marker for improving cardiovascular risk stratification in women. BAC is believed to be a marker of a more generalized trend towards the development of medial calcification in other vascular areas. This leads to a systemic increase in arterial stiffness and contributes to the development of CVD.

Keywords: calcification, breast arteries, prevalence, risk factors, cardiovascular diseases.

For citation: Bochkareva E.V., Kim I.V., Butina E.K., Stulin I.D., Trukhanov S.A., Rudenko B.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology, Prevalence and Risk Factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):244-250. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-244-250

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ebochkareva@gnicpm.ru

Received / Поступила: 19.02.2019

Accepted / Принята в печать: 25.02.2019

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уровень смертности от коронарной болезни сердца (КБС) среди женщин, в отличие от мужчин, существенно не изменился [1,2]. Напротив, отмечено увеличение распространенности инфаркта миокарда среди женщин 35-54 лет, тогда как у мужчин той же возрастной группы данный показатель снижается [3]. Этот эпидемиологический феномен отражает наличие гендерных различий по ряду параметров, включая распространенность факторов риска, клинические проявления и исходы сердечно-сосудистых событий, и даже различия в патофизиологических механизмах, в том числе, микрососудистые нарушения и дисфункцию эндотелия [4-6]. Высказывается мнение, например, Framingham Risk Score, что использование традиционных инструментов оценки риска приводит к недооценке вероятности КБС у женщин, в результате чего женщин с субклиническими формами заболевания ошибочно относят к группе низкого риска [7]. В связи с этим актуальной и практически важной задачей является поиск новых маркеров, выходящих за рамки традиционных факторов риска и позволяющих улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска в женской популяции.

В настоящее время наблюдается растущий интерес к кальцинозу артерий молочной железы (кальциноз маммарных артерий [КМА]), выявляемому при маммографии, его связи с сердечно-сосудистыми событиями и возможности использования для улучшения стратификации риска. Накопленная информация позволяет рассматривать КМА в качестве нового гендер-специфического маркера для выявления женщин с высоким сосудистым риском и субклиническими формами ССЗ. С учетом данного обстоятельства маммографический скрининг может быть использован в качестве эффективного инструмента для выявления больших групп женщин, нуждающихся в активном профилактическом вмешательстве, что не потребует от системы здравоохранения дополнительных организационных и финансовых ресурсов.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы по КМА и его связи с сердечно-сосудистым риском. 1-я часть обзора посвящена па-

томорфологической рентгенологической характеристике КМА, распространенности, факторам, способствующим его возникновению. Во 2-й части будут представлены материалы по связи КМА с различными клиническими формами ССЗ.

Патоморфология кальциноза маммарных артерий

Известны две патофизиологические модели кальциноза сосудов, различающиеся по локализации кальциевых депозитов: I – кальциноз интимы сосуда, связанный с атеросклеротическим процессом и формированием липидной бляшки; II – кальциноз медиальной оболочки средних и мелких артерий, так называемый «кальциноз Менкеберга», к которому, в частности, относится КМА. Кальциноз Менкеберга представляет собой неокклюзирующую кальцификацию медиальной оболочки артерий конечностей и молочной железы [8], и может указывать на вероятность медиального кальциноза артерий в других сосудистых областях [9,10].

Несмотря на то, что кальциноз интимы и кальциноз медиальной оболочки захватывают разные отделы сосудистой стенки, обе формы являются следствием каскада воспалительных изменений, затрагивающих гладкомышечные клетки, и приводят к повышению жесткости артерий и снижению адаптации к нагрузкам [8,11].

Рентгенологические критерии оценки кальциноза маммарных артерий

КМА легко визуализируется на маммограмме и отличается от злокачественного кальциноза молочной железы и ее протоков по размерам, морфологии и распространенности. Характерной особенностью КМА являются бесструктурные/аморфные участки кальциноза, связанные в две параллельные линии в виде так называемых «трамвайных путей» (англ. tram tracks) (рис. 1) [12].

При стандартном описании маммографии по шкале BI-RADS нормальная маммограмма с КМА имеет категорию 1 (отрицательная) или 2 (доброкачественная) [13], но чаще КМА не регистрируется вообще, как не имеющий отношение к диагностике рака молочной железы.

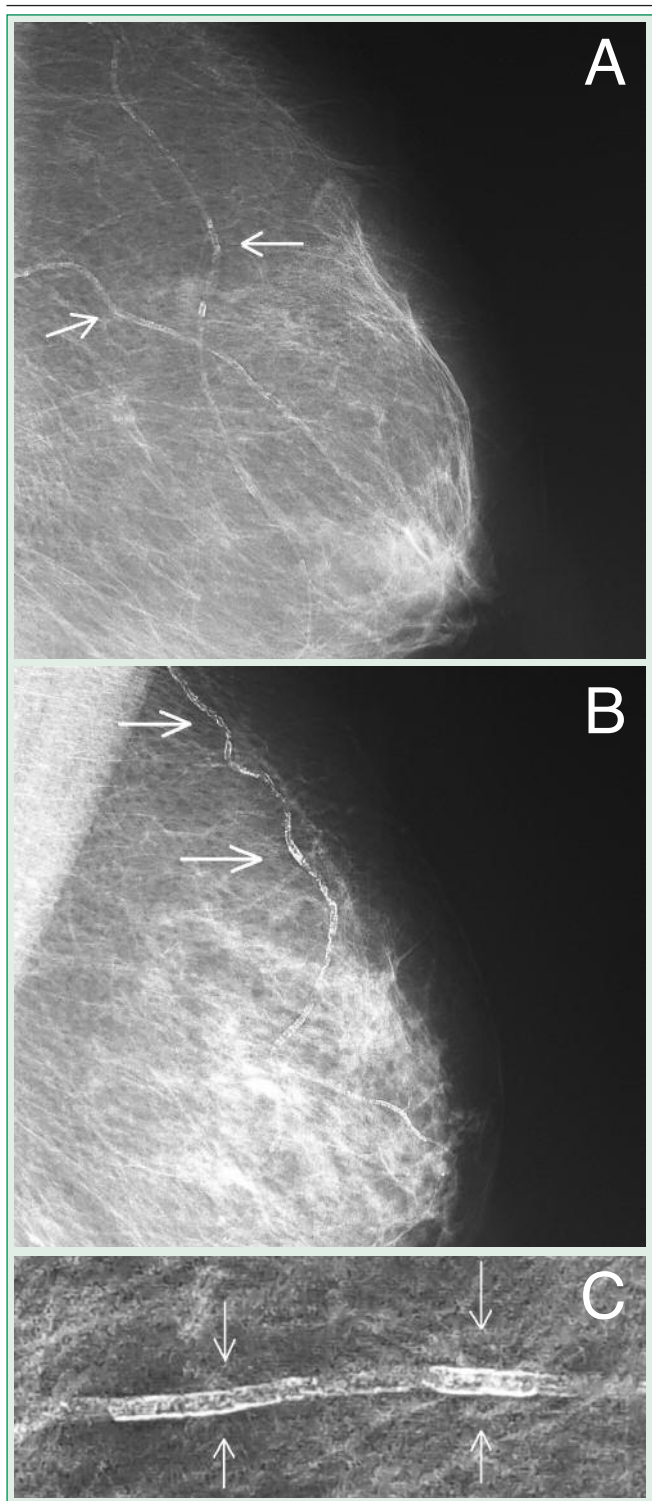


Figure 1. Breast artery calcification on a mammogram.
A. Female, 66 years old; left oblique projection. Calcification of the walls of 2 arteries (arrows). **B.** Female 59 years old; left oblique projection. Calcification of the arterial wall (arrows). **C.** Female 59 years old. Enlarged fragment of a digital mammogram in the left oblique projection. Arrows indicate areas of calcification in the form of tram tracks
Рисунок 1. Кальциноз артерий молочной железы на маммограмме.

A. Женщина 66 лет; левая косая проекция. Кальциноз стенок 2-х артерий (стрелки). **B.** Женщина 59 лет; левая косая проекция. Кальциноз артериальной стенки (стрелки). **C.** Женщина 59 лет. Увеличенный фрагмент цифровой маммограммы в левой косой проекции. Стрелками указаны участки кальциноза в виде «трамвайных путей» (tram tracks)

В ряде научных исследований для количественной оценки КМА применяется 12-балльная шкала, в которой учитывается число вовлеченных артерий, протяженность кальцинированных участков и их плотность [14,15]. Индекс КМА может иметь показатель от 0 до 12 для каждой молочной железы. В зависимости от индекса КМА выделяют 3 категории или степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую.

Имеются и другие, более простые [16] и более сложные способы количественной оценки КМА, в том числе, **валидизированные** с помощью компьютерной томографии [17]. Известен денситометрический метод определения массы КМА (в мг), что позволяет избежать субъективизма при оценке количественных параметров кальциноза, но требует наличия специального высокотехнологичного оборудования для цифровой маммографии [11].

Факторы, связанные с распространенностью кальциноза маммарных артерий

Сведения о распространенности КМА получены в программах скрининга рака молочной железы и позволяют приблизительно оценить частоту этого вида кальциноза в общей популяции женщин в возрасте 40-80 лет. По данным 18 исследований частота КМА в среднем составляет 12,7% (95% доверительный интервал [ДИ] 10,4-15,1) [18]. Распространенность КМА увеличивается с возрастом, с 10% у 40-летних женщин, до приблизительно 50% у 80-летних [18]. По данным 10 исследований совокупный показатель отношения шансов (ОШ) для наличия КМА в каждые последующие 10 лет жизни составляет 2,98 (95%ДИ 2,31-3,85) [18].

Распространенность КМА зависит от расовой и этнической принадлежности. Наибольшая частота КМА наблюдается у латиноамериканок, далее следуют белые и афроамериканки, самая низкая частота КМА у женщин азиатского происхождения [11,18,19].

Несмотря на сильную положительную связь между увеличением возраста и наличием КМА, данный феномен обнаруживается не у всех женщин старшего возраста и не является неперенным/обязательным элементом «здорового старения».

Репродуктивная функция. Распространенность КМА выше среди женщин, имеющих детей, чем среди бездетных – ОШ 3,43 (95%ДИ 2,23-5,27) [18]. С увеличением количества детей частота КМА «дозо-зависимо» увеличивается [20-22]. Отмечена более высокая распространенность КМА среди женщин, кормивших грудью хотя бы одного ребенка, по сравнению с женщинами, имеющими детей, но без грудного вскармливания [21]. Менопауза и ее продолжительность ассоциируются с более высокой распространенностью

КМА, независимо от возраста [23]. Во всех исследованиях гормонозаместительная терапия снижает распространенность КМА, совокупное стандартизованное ОШ составляет 0,56 (95%ДИ 0,370-0,84) [18].

К возможным механизмам влияния деторождения и лактации на развитие КМА относят преходящую гиперкальциемию, а также перерастяжение и микротравмы молочной железы в период беременности и кормления грудью [21].

Курение парадоксальным образом ассоциируется с меньшей вероятностью КМА, что подтверждается результатами достаточно многочисленных исследований [18,24]. ОШ для наличия КМА у курящих женщин по сравнению с некурящими составляет 0,48 (95%ДИ 0,39-0,60) [18]. Данный феномен не имеет пока приемлемой трактовки, особенно – с учетом известного негативного влияния курения на риск развития ССЗ [24]. Высказывается гипотеза, что воспалительный процесс, связанный с курением и способствующий развитию тромбоза и сосудистой дисфункции, лежащих в основе сердечно-сосудистых событий у курильщиков, имеет некие, пока не установленные особенности, в связи с чем не происходит усиления процессов кальцификации артерий молочной железы и некоторых других сосудистых областей [24-26]. Делаются попытки объяснить низкую распространенность КМА у курящих женщин влиянием никотина на массу тела и метаболизм эстрогенов, а также «селективной выживаемостью» курильщиц без КМА, достигших возраста старше 50 лет [22].

При **гиперлипидемии** наблюдается увеличение частоты КМА, но результаты исследований неоднозначны. По данным мета-анализа 4-х исследований совокупное (комбинированное) ОШ для КМА у женщин с наличием и отсутствием гиперлипидемии составило 1,72 (95%ДИ 0,95-3,09) [18]. Вместе с тем в исследовании N. Sedighi и соавт. статистически значимой связи между этими показателями не найдено, частота КМА при наличии и отсутствии гиперхолестеринемии составляла 39,2% и 28,8%, соответственно ($p=0,12$) [27].

Имеется значительное число исследований взаимосвязи КМА и **артериальной гипертонии**, но их результаты также неоднозначны. По данным исследования N. Sedighi и соавт. ОШ для наличия КМА среди гипертоников по сравнению с нормотониками составляло 3,92 (95%ДИ 2,06-7,42; $p<0,001$) [27]. В противоположность этому в исследовании [23] не выявлено связи КМА с гипертонией, ОШ 0,9 (95%ДИ 0,5-1,7). По данным мета-анализа 12 исследований совокупный показатель ОШ для КМА у гипертоников по сравнению с нормотониками имел пограничное значение 1,20 (95%ДИ 1,00-1,42) [18]. При включении в анализ только исследований хорошего качества

значение ОШ было еще ниже 1,08 (95%ДИ 0,98-1,19).

Не выявлено связи КМА с **индексом массы тела** (ИМТ), совокупный показатель ОШ на каждую единицу измерения ИМТ составлял 0,99 (95%ДИ 0,95-1,04). Частота КМА не зависела от наличия ожирения (ИМТ \geq 30) [27,28].

Отсутствие статистически значимой связи КМА с такими общеизвестными, традиционными факторами риска ССЗ, как курение и ожирение, а также слабая связь с артериальной гипертонией может свидетельствовать о самостоятельной патофизиологической роли КМА в развитии сосудистой патологии. Это позволяет рассматривать КМА в качестве перспективного суррогатного маркера для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин.

Сахарный диабет второго типа (СД2) ассоциируется с увеличением частоты КМА. Кальциноз медиальной оболочки является основной формой кальциноза артерий при СД2 и одной из причин развития диабетической нейропатии [29]. По данным мета-анализа 14 исследований стандартизованное по возрасту и комплексу других параметров ОШ наличия КМА у больных СД2 по сравнению с лицами без диабета составило 1,88 (95%ДИ 1,36-2,59) [18].

Имеются также данные о более сильной взаимосвязи КМА и СД2. В крупном исследовании, включающем 1609 женщин, частота КМА при наличии и отсутствии СД2 составляла 36,45% и 10%, соответственно ($p<0,001$), ОШ наличия СД2 у женщин с КМА по сравнению с женщинами без КМА составляло 4,5 (95%ДИ 3,2-6,1). На основе выявленной закономерности авторы исследования предлагают использовать маммографический скрининг для выявления женщин, предрасположенных к диабету [30].

Несмотря на то, что связь СД2 с кальцинозом медиальной оболочки сосудов является совершенно очевидной на общеклиническом уровне, молекулярные механизмы развития и прогрессирования кальциноза при диабете окончательно не расшифрованы. Полагают, что на развитие сосудистого кальциноза влияют такие связанные с СД2 и метаболическим синдромом факторы, как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения минерального обмена и воздействие провоспалительных цитокинов [31-33]. Показано, что высокий уровень глюкозы может стимулировать хондроцитарную дифференциацию гладкомышечных клеток человека, усиливать активность щелочной фосфатазы и кальциноза тканей [34]. В качестве возможных механизмов развития КМА рассматривают также связанные с диабетом нарушения процессов минерализации костной ткани. У больных СД в сыворотке крови наблюдается повышение уровня остеопротегерина – фактора ингибирования остеокластогенеза, играющего

ключевую роль в регуляции плотности кости и активирующего процессы минерализации/кальцификации медиальной и внутренней оболочки артерий [29,35].

Имеются немногочисленные исследования, показавшие связь КМА со **сниженной костной массой** [23,36]. Высказывается предположение, что механизмы развития КМА имеют сходство с процессами биоминерализации, участвующими в образовании костной ткани. Эта гипотеза послужила основой для проведения крупного когортного исследования, включающего 2100 женщин, которым был выполнен комплекс инструментальных и лабораторных исследований для выявления КМА и низкой минеральной плотности кости. Отмечена связь обоих показателей с наличием бессимптомной КБС [15].

Более высокая распространенность КМА наблюдается при **хронической болезни почек** (ХБП). По данным 7-ми исследований частота КМА у женщин с заболеваниями почек существенно превышает таковую в общей популяции, составляет около 25% при 3-й стадии ХБП и достигает 63% при терминальной стадии почечного заболевания (требующей диализа или трансплантации) [18].

Наличие у больных с поздними стадиями ХБП распространенного сосудистого кальциноза как интимы, так и медиальной оболочки является хорошо известным фактом. Но пока нет достаточно ясного представления о том, на каком этапе развития нарушения функции почек и под воздействием каких механизмов происходит усиление процессов кальцинирования артерий. Показано, что частота КМА увеличивается в 2 раза при снижении скорости клубочковой фильтрации (eGFR) < 40 мл/мин на 1,73 м², и ключевое значение при этом имеет наличие гиперфосфатемии [17]. Однако данная закономерность была выявлена при ретроспективном анализе в относительно небольшой когорте женщин (n=197), и требует дальнейшего изучения.

С учетом возможных перспектив использования КМА в качестве маркера риска ССЗ существенное значение имеют данные о связи этого показателя с приемом сердечно-сосудистых лекарственных препаратов. Установлено, что развитие КМА может быть инициировано приемом варфарина. По данным обследования 451 женщины распространенность КМА среди принимающих **варфарин** в течение ≥ 1 года была в 1,5 раза выше, чем у не принимающих препарат (39,0% против 25,9%; p < 0,0001) [37]. Механизм подобного эффекта варфарина достаточно понятен и связан с блокированием синтеза матриксного GLA протеина – витамин К-зависимого ингибитора кальцинирования медиальной оболочки артерий [38]. Однако неизвестно, способен ли варфарин также усиливать процессы кальциноза интимы в зоне атеросклеротического поражения.

Коронарный кальций

Количественное определение выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА) с помощью электронно-лучевой или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) является одним из признанных методов доклинической диагностики атеросклероза коронарных артерий, и рекомендован для дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска [39].

Коронарный кальциевый индекс (КИ), определяемый по стандартному методу Agatston, является признанным маркером асимптомно протекающей КБС [40,41]. Значения КИ варьируют от 0 или отсутствия идентифицируемого заболевания, до > 400, что соответствует тяжелому заболеванию. Как показало исследование MESA, высокие значения КИ > 300 ассоциируются с семикратным увеличением риска коронарных событий по сравнению с лицами без ККА [42]. Наличие коронарного кальция является основанием для более активной стратегии по коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, включая аспирин, статины, модификацию образа жизни [43,44].

В настоящее время имеется лишь несколько исследований взаимосвязи КМА и коронарного кальция.

В исследовании А. Рессі и соавт. у 74 жительниц Италии < 65 лет в постменопаузе без симптомов КБС обнаружена сильная корреляция между КМА и тяжестью ККА по данным МСКТ. Положительная предсказательная значимость КМА в отношении ККА составляла 95,4%, чувствительность – 70%, специфичность – 86% [45].

В исследовании у 499 здоровых женщин 49-70 лет в периоде постменопаузы, прошедших маммографию, и спустя 9 лет – МСКТ, выявлена сильная корреляция КМА с наличием КИ > 0 (ОШ 3,2; 95%ДИ 1,71-6,04), положительная предсказательная значимость КМА составляла 76% [46].

В исследовании по типу «случай-контроль» у 202 женщин установлено, что КМА является сильным независимым предиктором коронарного кальция с ОШ > 22. Женщины с КИ по Agatston > 400 имели более высокую вероятность наличия КМА (p=0,009), устойчивая связь КМА с КИ > 400 сохранялась после стандартизации данных по возрасту, диабету, курению, гиперлипидемии и наследственной отягощенности [47].

Аналогично этому в исследовании у 145 женщин выявлена статистически значимая связь КМА с КИ > 11, свидетельствующем, как минимум, о слабом риске КБС [48]. В ретроспективном исследовании у 204 афроамериканок показано, что женщины с КМА имели в 7 раз более высокую вероятность КИ > 100, чем при отсутствии КМА [49].

При оценке тяжести коронарного кальциноза у 292 асимптомных женщин по суммарному показателю

кальциноза в 4 основных коронарных артериях (а не по индексу Agatston) также была отмечена статистически значимая связь с КМА ($p < 0,0001$). Наличие тяжелой степени КМА являлось более сильным предиктором ККА, чем стандартные факторы риска – гипертония, гиперлипидемия, диабет, курение и ХБП. Расчеты авторов показывают, что оценка КМА не уступает (является эквивалентной) Framingham Risk Score по возможности выявления женщин с высоким уровнем риска [14].

Заключение

КМА является формой кальциноза медиальной оболочки средних и мелких артерий, что отличает его от кальциноза, связанного с атеросклеротическим процессом, локализованного в интима сосуда. В настоящее время КМА в большинстве случаев рассматривается как случайная маммографическая находка при онкологическом скрининге, и не входит в число признанных факторов риска, несмотря на имеющиеся данные о связи данного показателя с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, что будет предметом обсуждения во 2-й части обзора.

Обнаружение КМА на маммограммах ассоциируется с рядом состояний, имеющих патогенетическую

связь с развитием сердечно-сосудистой патологии: гиперлипидемией, диабетом, ХБП, менопаузой, коронарным кальцием, снижением костной массы.

Вместе с тем, отсутствует связь КМА с такими факторами риска ССЗ, как курение, избыточная масса тела, ожирение, нет убедительно доказанной связи с гипертонией, что может указывать вовлеченность данного феномена в патофизиологические механизмы развития ССЗ, отличные от атеросклеротического процесса. Можно предположить, что КМА является маркером более генерализованной тенденции к развитию медиального кальциноза в других сосудистых областях, приводящей к системному увеличению артериальной жесткости, снижению растяжимости артерий, более высоким пиковым значениям давления в дистальных сосудах, повреждению, ремоделированию, усилению ишемии и развитию клинических проявлений ССЗ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J. et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):4-20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.072.
2. Wilmut K.A., O'Flaherty M., Capewell S. et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation.* 2015;132(11):997-1002. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
3. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009;169:1762-6. DOI:10.1001/archinternmed.2009.318.
4. Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E. et al. WISE Investigators. 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-S29. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.084.
5. Choi B.G., Vilahur G., Cardoso L. et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:211-7. DOI:10.1111/j.1365-2362.2008.01930.x.
6. Sharma K., Gulati M. Coronary artery disease in women: a 2013 update. *Glob Heart.* 2013;8:105-12. DOI:10.1016/j.gheart.2013.02.001.
7. Michos E.D., Nasir K., Braunstein J.B. et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis.* 2006;184:201-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004.
8. Lanzer P., Boehm M., Sorribas V. et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35:1515-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehu163.
9. Abou-Hassan N., Tantisattamo E., D'Orsi E.T. et al. The clinical significance of medial arterial calcification in end-stage renal disease in women. *Kidney Int.* 2015;87:195. DOI:10.1038/ki.2014.187.
10. Hendriks E.J.E., Beulens J.W.J., Mali W.P.T.M. et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: the Prospect-EPIC cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:859-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
11. Iribarren C., Sanchez G., Husson G. et al. Multiethnic Study of Breast Arterial Calcium Gradation and Cardiovascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics. *Ann Epidemiol.* 2018;28(1):41-47.e12. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.11.007.
12. Lai K.C., Slanetz P.J., Eisenberg R.L. Linear breast calcifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W151-W157. DOI:10.2214/AJR.11.7153.
13. Sickles E.A., D'Orsi C.J., Bassett L.W. et al. ACR BI-RADS® Mammography. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
14. Margolis L., Salvatore M., Hecht H.S. et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:350-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
15. 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. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018; pii:S1936-878X(18)30551-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
16. Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *Breast Health.* 2015;11:180-5. DOI:10.5152/tjhb.2015.2544.
17. Manzoor S., Ahmed S., Ali A. et al. Progression of Medial Arterial Calcification in CKD. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1328-35. DOI:10.1016/j.ekir.2018.07.011.
18. Hendriks E.J., 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. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
19. Reddy J., Son H., Smith S.J. et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol.* 2005;15:344-50. DOI:10.1016/j.annepidem.2004.11.006.
20. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Mali W.P. et al. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2004;94:655-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.05.036.
21. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Beijerinck D. Arterial calcifications seen on mammograms: cardiovascular risk factors, pregnancy, and lactation. *Radiology.* 2006;240:33-8. DOI:10.1148/radiol.2401050170.
22. Bielak L.F., Whaley D.H., Sheedy P.F. et al. Breast arterial calcification is associated with reproductive factors in asymptomatic postmenopausal women. *J Womens Health.* 2010;19:1721-6. DOI:10.1089/jwh.2010.1932.
23. Reddy J., Bilezikian J.P., Smith S.J. et al. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2008;93(1):208-11. DOI:10.1210/jc.2007-0693.
24. Shah N., Chainani V., Delafontaine P. et al. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiol Rev.* 2014;22(2):69-78. DOI:10.1097/CRD.0b013e318295e029.
25. Janssen T., Bannas P., Herrmann J. et al. Association of linear 18F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2013;20:569-77. DOI:10.1007/s12350-013-9680-8.
26. Lilly S.M., Qasim A.N., Mulvey C.K. et al. Noncompressible arterial disease and the risk of coronary calcification in type-2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2013;230:17-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.004.
27. 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;79:250-6. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.

28. Iribarren C., Go A.S., Tolstykh I. et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health*. 2004;13:381-9. DOI:10.1089/154099904323087060.
29. Harper E., Forde H., Davenport C. et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascular Pharmacology*. 2016;82:30-40. DOI:10.1016/j.vph.2016.02.003.
30. Dale P.S., Mascarenhas C.R., Richards M., Mackie G. Mammography as a Screening Tool for Diabetes. *Journal of Surgical Research*. 2010;159:528-31. DOI:10.1016/j.jss.2008.11.837.
31. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B. et al. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulointerstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:258-64. DOI:10.1016/j.diabres.2009.06.022.
32. Singh D.K., Winocour P., Farrington K. Review: endothelial cell dysfunction, medial arterial calcification and osteoprotegerin in diabetes. *Br J Diab Vasc Dis Res*. 2010;10:71-7. DOI:10.1177/1474651409335453.
33. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B. et al. Prevalence and progression of peripheral vascular calcification in type 2 diabetes subjects with preserved kidney function. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:158-65. DOI:10.1016/j.diabres.2012.01.038.
34. Bessueille L., Fakhry M., Hamade E. et al. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: a possible role for IL-1 β . *FEBS Lett*. 2015;589:2797-804. DOI:10.1016/j.febslet.2015.07.045.
35. Yaroslavceva M.V., Ulyanova I.N., Galstyan G.R. et al. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- κ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Diabetes Mellitus*. 2009;1:25-8. (In Russ.) [Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. и др. Система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный Диабет*. 2009;1:25-8].
36. Atci N., Elverici E., Kurt R.K. et al. Association of breast arterial calcification and osteoporosis in Turkish women. *Pak J Med Sci*. 2015;31(2):444-7. DOI:10.12669/pjms.312.6120.
37. Tantisattamo E., Han K.H., O'Neill W.C. Increased Vascular Calcification in Patients Receiving Warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:237-42. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304392.
38. Lomashvili K.A., Wang X., Wallin R., O'Neill W.C. Matrix Gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification. *J Biol Chem*. 2011;286:28715-22. DOI:10.1074/jbc.M111.251462.
39. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
40. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultra-fast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
41. Hecht H.S., Cronin P., Blaha M.J. et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11:74-84. DOI:10.1016/j.jcct.2016.11.003.
42. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336-1345. DOI:10.1056/nejmoa072100.
43. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I. et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1337-41. DOI:10.1016/j.jacc.2007.11.069.
44. Ryan A.J., Choi A.D., Choi B.G., Lewis J.F. Breast arterial calcification association with coronary artery calcium scoring and implications for cardiovascular risk assessment in women. *Clin Cardiol*. 2017;40:648-53. DOI:10.1002/clc.22702.
45. Pecchi A., Rossi R., Coppi F. et al. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of postmenopausal women. *Radiol Med*. 2003;106:305-12.
46. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Atsma F. et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. *Eur J Radiol*. 2007;63:396-400. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.02.009.
47. 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*. 2013;42:429-33. DOI:10.1024/0301-1526/a000312.
48. Chadashvili T., Litmanovich D., Hall F. et al. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? *Eur J Radiol*. 2016;85:1121-4. DOI:10.1016/j.ejrad.2016.03.006.
49. 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;242:218-21. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.004.

About the Authors:

Elena V. Bochkareva – MD, PhD, Head of Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Irina V. Kim – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Ekaterina K. Butina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Igor D. Stulin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Sergey A. Trukhanov – MD, PhD, Assistant, Chair of Diseases of Nervous System, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Boris A. Rudenko – MD, PhD, Head of Department of Innovative Methods of Cardiovascular and Other Non-Communicable Diseases Prevention, Diagnostics and Treatment
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre of Cardiology
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ
Ким Ирина Витальевна – к.м.н., н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ
Бутина Екатерина Кронидовна – к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ
Стулин Игорь Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Труханов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Руденко Борис Александрович – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ