

**Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий**

Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Коков А. Н.

В обзорной статье обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных механизмам развития, а также клинико-прогностической роли кальцификации коронарных артерий (ККА) при ишемической болезни сердца. Представлены современные взгляды кардиологов, хирургов и врачей общей практики в отношении коморбидных заболеваний, проявлением которых может быть ККА. Обозначены современные аспекты формирования связи между атерогенезом, ККА и резорбцией костной ткани; выделены группы информативных биологических маркеров, способных отражать тяжесть остео-коронарного континуума. Освещены современные диагностические возможности для выявления и характеристики ККА, обозначены их достоинства и ограничения. Обсуждены перспективы фармакологической коррекции атеросклероза с позиции влияния на коронарный кальциоз и остеопенический синдром. Представлены дальнейшие перспективы и направления исследований в этой области медицинской науки.

**Ключевые слова:** коронарная кальцификация, механизмы кальцификации артерий, диагностика кальцификации артерий, реваскуляризация миокарда.

**Отношения и деятельность.** Обзорная статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири", утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В. В.\* — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Шибанова И. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0001-8418-8140, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
v\_kash@mail.ru

AU — единица Агатстона, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркта миокарда, КИ — кальциевый индекс, КШ — коронарное шунтирование, ККА — кальцификация коронарных артерий, МСКТ — мульти-спиральная компьютерная томография, ОКТ — оптическая когерентная томография, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 09.07.2020

**Рецензия получена** 23.07.2020

**Принята к публикации** 30.07.2020



**Для цитирования:** Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Коков А. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005

**Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification**

Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Kokov A. N.

The review article summarizes the results of studies on the pathogenesis, as well as the clinical and prognostic role of coronary artery calcification (CAC) in coronary artery disease. The modern views of cardiologists, surgeons and general practitioners on the comorbidities manifested by CCA are presented. The modern ideas on the relationship between atherogenesis, CCA and bone resorption are described; groups of informative biological markers reflecting the severity of process are identified. Modern diagnostic methods for the detection and study of CCA are highlighted, their advantages and limitations are indicated. The effect of atherosclerosis treatment on coronary calcification and osteopenia are discussed. Further prospects and lines of research in this area are presented.

**Key words:** coronary calcification, mechanisms of arterial calcification, diagnosis of arterial calcification, myocardial revascularization.

**Relationships and Activities.** The study was conducted as part of the fundamental theme "Multifocal atherosclerosis and comorbidities. Features of diagnosis, risk

management in a large industrial region of Siberia", approved by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V. V.\* ORCID: 0000-0003-3729-616X, Shibanova I. A. ORCID: 0000-0001-8418-8140, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636.

\*Corresponding author: v\_kash@mail.ru

**Received:** 09.07.2020 **Revision Received:** 23.07.2020 **Accepted:** 30.07.2020

**For citation:** Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Kokov A. N. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4005. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4005

В последние годы проблема кальцификации коронарных артерий (ККА) волнует многих специалистов. Интервенционные и сердечно-сосудистые хирурги рассматривают эту проблему с позиции специ-

фики коронарной анатомии, которая представляет серьезные сложности в процессе принятия решения о выборе способа реваскуляризации, а во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) часто

определяет успех процедуры [1]. Сердечно-сосудистые хирурги оценивают ККА как атрибут возможного поражения аорты с формированием ее “мраморности”, ассоциирующейся с известными проблемами в выборе точки фиксации анастомозов при выполнении прямой реваскуляризации миокарда [2]. Специалисты по лучевой диагностике акцентируют внимание на необходимости выбора наиболее информативного и доступного метода выявления и количественной оценки ККА [3]. Кардиологи рассматривают пациентов с ККА как группу очень высокого сердечно-сосудистого риска не только с позиции анатомии поражения коронарных артерий, но и в связи с наличием у пациентов с ККА дополнительной коморбидности — костной, почечной, метаболической [4, 5], и рассуждают о необходимости медикаментозного вмешательства в процесс формирования коронарных кальциатов [6]. Однако наибольшее количество публикаций по вопросам ККА в последние годы связано с обсуждением механизмов развития, выбором наиболее чувствительных и специфических биологических маркеров, характеризующих данный патологический процесс, а также подходов к управлению рисками ее развития [6, 7]. Следует отметить, что отсутствие единой точки зрения по этим важным вопросам, с одной стороны, формирует неудовлетворенность в оценке имеющихся результатов исследований, зачастую диаметрально противоположных по выводам, с другой стороны — является стимулом к проведению новых научных исследований.

Данный обзор литературы посвящен представлению результатов современных научных исследований по актуальным вопросам ККА, оценке имеющихся точек зрения о механизмах и клинической значимости ККА, проиллюстрированных результатами собственных исследований, выполняемых в НИИ КПССЗ.

Атеросклероз и кальциоз артерий — взаимосвязанные патологические процессы, протекающие синхронно. Считается, что атерогенез на всех этапах в той или иной форме сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и отложением депозитов кальция внутри атеросклеротической бляшки либо в меди артерии [8]. При этом до сих пор отсутствует единство мнений о том, является ли кальцификация артерий финальной стадией атеросклероза, либо развитие ККА возможно на начальных этапах формирования атеросклероза? Современные возможности визуализационных технологий демонстрируют тот факт, что кальций играет разную роль на протяжении всей жизни атеросклеротической бляшки. ККА может быть отражением различных патологических состояний, присутствуя на этапе формирования нестабильной, уязвимой бляшки и в периоды ее стабилизации — делипидации, например, на фоне статинотерапии. Поэтому на разных стадиях развития атеросклеротической бляшки кли-

нические последствия ККА могут быть весьма изменчивы и разнообразны [3].

В настоящее время не сформировано единое мнение и о том, насколько кальцификация атеросклеротической бляшки может провоцировать или предупреждать ее разрыв. Долгие годы общепринятой позицией было положение о том, что кальцинированная бляшка является атрибутом стабильности атеросклероза [9]. Однако представление о том, что ККА предупреждает дестабилизацию атеросклеротической бляшки, в настоящее время пересматривается. На моделях мышей показано, что крупные кальциевые отложения в интима пораженных атеросклерозом коронарных артерий могут быть опасны в отношении разрыва бляшки и развития последующего инфаркта миокарда (ИМ) [10]. Еще одним доказательством провоцирующего характера ККА в отношении атеротромбоза являются данные о том, что у пациентов с высокой степенью кальциноза имеет место более высокая реактивность тромбоцитов и, в целом, более высокая тромбогенность крови [11], что указывает на уязвимость будто бы стабильных атеросклеротических бляшек. Кроме того, используя метод внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) было показано, что даже микрокальцификация капсулы атеросклеротической бляшки повышает ее напряжение и провоцирует нестабильность бляшки. При этом не всякий кальцинат в артериях ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, необходимо также учитывать распределение и морфологию кальция в атероме [12].

Долгое время оценка ККА с использованием показателя кальциевого индекса (КИ) при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) применялась исключительно для стратификации риска коронарных ишемических событий в общей популяции. При этом считалось, что у пациентов с документированным атеросклерозом коронарных артерий для оценки тяжести течения заболевания достаточно определить лишь анатомические особенности коронарного атеросклероза, факт наличия и степень стенозирования коронарных артерий. Клиническая и прогностическая ценность коронарного кальция у больных с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) игнорировалась [13]. Вместе с тем, в последние годы накапливается все больше данных о том, что ККА является диагностически важной дополнительной информацией и для пациентов с ИБС. Наличие ККА является отражением анатомической тяжести коронарного атеросклероза, атрибутом высокой концентрации коморбидных состояний и, возможно, дополнительным маркером клинической тяжести и неблагоприятного исхода заболевания [6]. Значимость выявления ККА особенно ярко проявляется при выборе оптимального метода реваскуляризации миокарда.

**ККА — взгляд кардиолога и терапевта.** Кальцификация любых артерий при отсутствии тяжелых гормональных нарушений и терминальной почечной недостаточности является объективным маркером старения. У обследуемых в возрасте старше 60 лет регистрируется увеличение площади кальциевых депозитов в аорте, в створках аортального клапана, в коронарных артериях. Кальциноз аорты приводит к изменению ее податливости и эластичности, формированию гипертрофии левого желудочка и к развитию впоследствии сердечной недостаточности. При кальцификации аорты повышаются скорость пульсовой волны, систолическое и пульсовое артериальное давление. Кальцификация аортального клапана влечет за собой развитие дегенеративного аортального стеноза. В коронарных артериях отложения кальция снижают вазодилататорные эффекты, влияют в ту или иную сторону на стабильность атеросклеротической бляшки [3].

ККА чаще диагностируется у пожилых мужчин. В возрасте от 70 лет и старше ККА выявляется у более чем 90% мужчин и 67% женщин [7]. При этом степень кальцификации артерий выше у мужчин по сравнению с женщинами вплоть до 6-го десятилетия жизни, а затем ККА не имеет гендерных различий [14]. Наступление менопаузы ассоциируется с 3-кратным увеличением риска выявления кальцификатов в артериях [15].

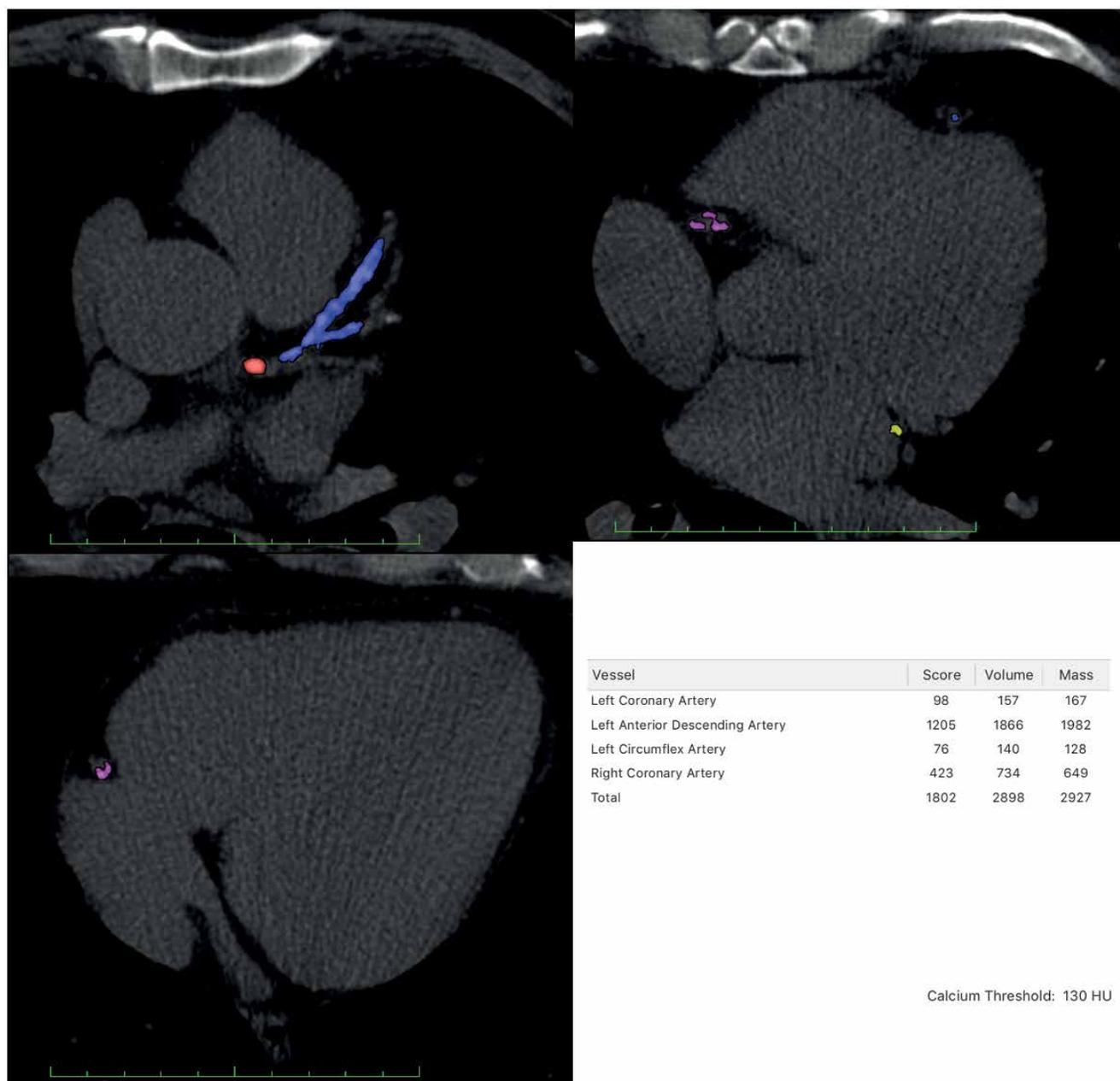
В ряде проведенных исследований описываются расовые различия в частоте выявления и выраженности ККА, что может определять и различия клинических проявлений и исходов атеросклероза. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [16] у 6814 лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний различной расовой принадлежности (белые, афроамериканцы, латиноамериканцы, китайцы) в возрасте от 45 до 84 лет была оценена ККА. Распространенность ККА (показатель Агатстона >0) в этих 4 этнических группах у мужчин составила 70,4%; 52,1%; 56,5% и 59,2% ( $p < 0,001$ ), а у женщин — 44,6%; 36,5%; 34,9% и 41,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно. После поправки на возраст, уровень образования, параметры липидограммы, индекс массы тела, курение, сахарный диабет (СД), гипертензию, прием статинов, пол и расположение исследовательского центра, относительный риск (RR) ККА составил по сравнению с представителями белой расы: для африканцев — 0,78 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,82); для латиноамериканцев — 0,85 (95% ДИ 0,79-0,91) и для китайцев — 0,92 (95% ДИ 0,85-0,99). Кроме того, было показано, что степень ККА в экзплантированных сердцах была выше у белых по сравнению с афроамериканцами на каждое десятилетие жизни [17]. Предложено несколько возможных объяснений более высокой частоты ККА у белых. Одна из возможных причин — тесная связь кальцифика-

ции со снижением минеральной плотности костной ткани, свойственным лицам белой расы. Известно, что афроамериканцы имеют более высокую минеральную плотность костной ткани по сравнению с белыми, и, как следствие — менее выраженную кальцификацию артерий. В качестве еще одного объяснения этих различий — специфические генетические расовые различия, ответственные за основные звенья фосфорно-кальциевого обмена [17]. Однако точная генетическая детерминация расовых различий на ККА не выявлена.

В качестве факторов риска (ФР) развития ККА рассматривают СД. Хроническая болезнь почек, которая является коморбидностью для СД, также является таким фактором [6]. Роль нарушений углеводного обмена в развитии ККА была оценена у 2076 пациентов. Более высокий уровень гликированного гемоглобина был связан с любым прогрессированием ККА (увеличением на 10 единиц и более по Агатстону) в течение 5 лет наблюдения (RR = 1,51 95% ДИ 1,16-1,96) и выраженным прогрессированием ККА (увеличением более чем на 100 единиц) (RR = 2,42; 95% ДИ 1,47-3,99) [18]. Ранее проведенные исследования аутопсийного материала лиц с внезапной смертью показали, что пациенты с СД, по сравнению с лицами без СД, имеют более высокий процент кальцинированных бляшек и более высокую степень выраженности кальциноза. При этом инфильтрация бляшек макрофагами и Т-клетками у них также была более интенсивной, что свидетельствует о наличии хронического внутрисосудистого воспаления при СД, провоцирующего процесс прогрессирования кальциноза бляшек как механизма их заживления [19].

В ранее проведенных нами исследованиях у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий лишь у 10% выявлялся минимальный ККА, рассчитанный по методу Агатстона, выраженный ККА диагностирован более чем у половины обследованных больных. Была определена связь тяжести коронарного кальциноза и степени выраженности атеросклероза коронарных артерий, что свидетельствует о патофизиологическом параллелизме механизмов атерогенеза и ККА [20].

По данным других исследований ККА в общей популяции напрямую связана с неблагоприятными исходами и является гораздо более точным маркером будущих событий, чем все другие ФР. Однако до сих пор не ясно, связано ли это с самой кальцинированной бляшкой как источником будущих коронарных событий, либо кальцинированные бляшки являются исключительно маркерами глобального кардиоваскулярного риска. Наиболее перспективны в отношении ответа на этот вопрос данные коронарной визуализации в сочетании с анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов. Исследования последних лет позволяют говорить о том, что ККА не



**Рис. 1.** МСКТ сердца с количественной оценкой кальциноза коронарных артерий. Смежные воксели в проекции коронарных артерий плотностью >130 единиц Хаунсфилда определяются как кальцинаты.

может рассматриваться как качественная переменная (есть/нет), скорее имеет значение ее количество, тип, место расположения кальцината, его объем и плотность [8]. Таким образом, будущее в отношении выявления ККА и ее рискованной интерпретации — за инструментальными методами, которые позволят одновременно охарактеризовать как количественные характеристики ККА, так и качественные, морфологические критерии.

**ККА — взгляд специалиста по лучевой диагностике.** Основным методом для диагностики и количественной оценки ККА, обладающим высокой чувствитель-

ностью и специфичностью, является в настоящее время МСКТ. Начало практического использования высокой рентгеновской плотности кальцинатов в проекции коронарного русла положил Артур Агатстон, представивший в 1990г протокол количественной оценки ККА на электронно-лучевом томографе [21]. Стандартизированная методика, в основе которой лежит верификация структур плотностью >130 единиц Хаунсфилда, активно используется и в настоящее время, но уже на современных мультиспиральных томографах, обладающих более высокой разрешающей способностью, скоростью сканирования

и синхронизацией с электрокардиографическим сигналом сердца [22].

Количественная оценка ККА является одним из ключевых инструментов в оценке риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий для пациентов с подозрением на наличие ИБС и с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС. Тяжесть ККА, верифицируемая по данным МСКТ, может быть использована в качестве элемента скринингового обследования в популяции для лиц группы промежуточного риска и как дополнительный критерий стратификации риска у бессимптомных пациентов независимо от традиционных ФР ИБС (артериальной гипертензии, СД, нарушений липидного обмена и т.д.). Методика количественной оценки ККА неинвазивна и без контрастной нагрузки на пациента позволяет определить объем кальцинированного участка, его эквивалентную гидроксипатиту кальция массу и рассчитать КИ для каждой коронарной артерии. КИ является математической производной площади, занимаемой кальцинатом на каждом томографическом срезе, и фактора его рентгеновской плотности. Общий балл КИ в единицах Агатстона (AU) формируется путем суммирования баллов каждого кальцифицированного очага по всем коронарным артериям (рис. 1). В зависимости от полученных значений общего КИ коронарных артерий выделяют 4 степени: минимального (1-10 AU), среднего (11-100 AU), умеренного (101-400 AU) и выраженного (>400 AU) кальциноза. Доказано, что КИ тесно связан с тяжестью коронарного атеросклероза [23] и риском развития острых коронарных событий [24]. Стратификация риска фатальных коронарных событий осуществляется путем сопоставления абсолютных значений индивидуального КИ респондента и 75-й перцентили популяционного КИ, соответствующей его возрасту и полу [25]. Процент вовлеченности коронарных артерий в процесс кальцификации, так называемый показатель охвата кальцием, также позволяет характеризовать тяжесть атеросклеротического поражения и ассоциируется с наличием СД и дислипидемией [26].

Ограничения использования методики количественной оценки ККА обусловлены хотя и низкой, но все-таки потенциально негативной лучевой нагрузкой на пациента. Кроме того, нарушения сердечного ритма, невозможность сохранения пациентом неподвижности во время сканирования и задержки дыхания не позволяют выполнить достоверное измерение на фоне появляющихся артефактов.

У пациентов с ИБС достаточно часто выраженный ККА определяется при проведении коронарной ангиографии. На этапе до введения контрастного вещества он проявляется в виде рентгенконтрастных теней, следующих за силуэтом коронарных артерий с синхронным их движением во время систолы и диастолы [27].

Непосредственно в процессе ангиографии депозиты кальция в стенке артерий проявляются в виде неоднородных интралюминальных дефектов контрастирования. В такой ситуации необходимо дифференцировать ККА от проявлений внутрикоронарного тромбоза, что в условиях обычной коронарной ангиографии сделать достаточно сложно. Таким образом, эффективность коронарной ангиографии для оценки содержания кальция в артериях не является оптимальной, особенно, у пациентов с наличием признаков рестеноза в стенке. В исследовании Mintz GS, et al. [28] показано, что коронарная ангиография выявляет кальций только в 38% случаев, возможность выявления зависит от степени тяжести ККА.

Более информативным методом для выявления КАА являются ВСУЗИ и оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющие всесторонне оценить кальциевый депозит, его глубину и эксцентричность расположения в атеросклеротической бляшке. Поскольку кальций вызывает отражение ультразвука, ККА обычно проявляется на изображении ВСУЗИ в виде гиперэхогенной дуги в сочетании с более глубокой акустической тенью. В одном из первых исследований с применением ВСУЗИ при аутопсийном исследовании сообщали о 90% чувствительности и 100% специфичности для выявления плотной кальцинированной атеросклеротической бляшки или кластера микрокальцинатов и более низкой точности для выявления изолированной микрокальцификации (<50 мкм). Данные аутопсийных исследований подтверждены последующими клиническими исследованиями, продемонстрировавшими более высокую диагностическую ценность ВСУЗИ по сравнению с коронарной ангиографией в выявлении ККА (73% и 38% случаев, соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако в отношении выявления кальцинатов с небольшой площадью поверхности (<0,05 мм<sup>2</sup>) чувствительность данного метода не превышала 65% [29]. Кроме того, ограничением ВСУЗИ в выявлении ККА является возможность визуализации лишь переднего края кальцинированной дуги без достоверной информации о толщине кальциноза, поскольку кажущаяся “толщина” отражения кальция является функцией насыщения датчика отраженной энергией, а не истинной анатомической толщины (рис. 2).

Частичным решением вопроса количественной оценки ККА является интегральный показатель на основе вычисления дуги и длины кальцината. Но данный подход не отражает истинного кальциноза с учетом глубины его распространения. С позиции этих ограничений ОКТ в выявлении КАА имеет преимущества в виде возможности более точной количественной оценки кальцинированной бляшки. При ОКТ-визуализации ККА проявляется зоной просветления с четкой очерченной границей [30]. Выполнение ОКТ позволяет помимо информации о степени

кальцинирования ответить на вопрос о площади кальцинирования, толщине и длине кальциноза и объеме кальциевого поражения в трехмерном пространстве [31, 32] (рис. 3).

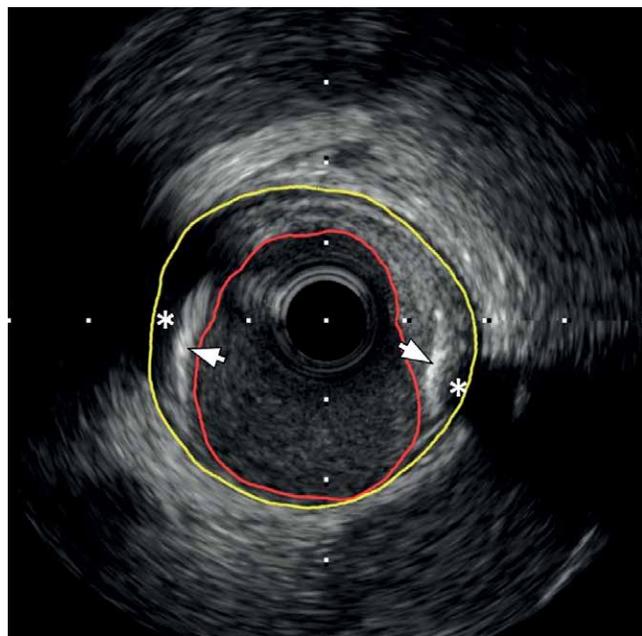
Доказано, что эти характеристики ККА позволяют прогнозировать успех баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Следует отметить, что методы ВСУЗИ и ОКТ могут быть использованы и для оценки конечного результата стентирования артерий, причем информативность ОКТ выше [33].

Таким образом, в настоящее время существуют различные методы выявления ККА. На этапе оценки кардиоваскулярного риска методом выбора является МСКТ коронарных артерий, у пациентов с известной ИБС — ВСУЗИ и ОСТ, позволяющие количественно охарактеризовать протяженность и толщину кальциноза, вовлеченность дистального русла. Тем не менее, большая доступность и неинвазивность МСКТ делают этот метод перспективным для оценки и характеристики ККА и при наличии ИБС. Так, в когорте пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением эктопическая кальцификация венечных артерий по данным МСКТ отмечается у 93% больных, при этом большинство из них (73,5%) имеют умеренный (101-400 AU) и значительный (>400 AU) коронарный кальциноз [4].

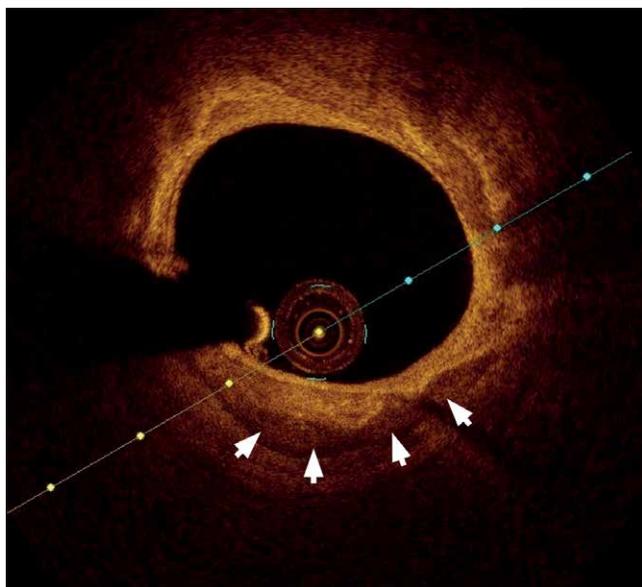
**ККА — взгляд рентгенэндоваскулярного и сердечно-сосудистого хирурга.** ККА является одним из четырех учетных анатомических маркеров технической сложности выполнения интервенционных коронарных вмешательств [1]. Именно ККА ассоциируется с максимальным риском развития интраоперационных осложнений и отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Bourantas CV, et al. [34] показали, что при выполнении ЧКВ пациенты с ККА реже получают полную реваскуляризацию миокарда, чем больные без ККА (48% vs 55,6%;  $p < 0,001$ ) и имеют большую вероятностью летального исхода при последующем наблюдении (10,8% vs 4,4%;  $p < 0,001$ ). Важно отметить, что связь между ККА и неблагоприятным исходом не зависит от клинических проявлений ИБС и категории имплантированных стентов [27, 35, 36]. В объединенном анализе ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) и HORIZON-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), ЧКВ, выполненные у пациентов с умеренным и серьезным ККА, были связаны с более высоким риском развития тромбоза стента на 62% и более высоким риском ишемических эпизодов на 44%, ассоциированных с зоной имплантированного стента [27].

Неблагоприятные клинические исходы, регистрируемые у пациентов с ККА, связаны как с сопутствующей патологией, так и с повышенной технической сложностью процедуры ЧКВ [37]. Как правило, эти



**Рис. 2.** Изображение ВСУЗИ коронарной артерии. Эксцентрически расположенные скопления кальция представлены гиперэхогенным сигналом от плотных поверхностных слоев депозитов (белые стрелки) и сопровождаются глубокой акустической тенью (звездочки), которая соответствует гистопатологическому кальцию.



**Рис. 3.** На изображении ОКТ коронарной артерии кальцинированные участки представлены областью низкого сигнала (стрелки) с четкими границами.

поражения менее податливы при преддилатации. У пациентов с выраженным ККА неадекватная подготовка кальцинированного участка коронарной артерии к имплантации стента увеличивает риск “потери” стента, недостаточной его дилатации или поломки (деструкции). При выраженном ККА высока вероятность при выполнении ЧКВ развития фено-

мена no-reflow, диссекции и перфорации коронарной артерии. При имплантации стентов, выделяющих лекарственное вещество — DES, наличие ККА способно повреждать полимер на стенке и нарушать выделение лекарства [38].

Для пациентов с выраженным ККА при выполнении ЧКВ характерны более высокие значения маркеров повреждения миокарда в перипроцедурном периоде, являющиеся надежным критерием неблагоприятного отдаленного исхода заболевания [39]. Известно, что атрибутами высокой вероятности повреждения миокарда при выполнении ЧКВ выступают пожилой возраст и почечная дисфункция, что отражает портрет пациента с ККА [40]. Высказывается мнение о том, что пациенты, имеющие большую тяжесть ККА, должны получать и более мощную антитромботическую терапию после проведения процедуры [41].

Коронарный кальций является маркером неблагоприятного течения послеоперационного периода и у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). Одним из факторов, определяющих плохой прогноз у данной категории пациентов, является выраженная кальцификация аорты, аортального клапана, митрального кольца, имеющая самостоятельное влияние на прогноз. Исследований, посвященных влиянию предоперационной ККА на исходы после КШ, крайне мало. В одном из них Ertelk K, et al. показали, что у пациентов выявляемая перед КШ ККА является независимым предиктором коронарных событий к 12 месяцам наблюдения с ОКС [42]. У пациентов с тяжелой ККА в течение первого месяца после КШ в 1,5 раза чаще, чем у больных без ККА, развивались периоперационные ИМ. Авторы этого исследования объясняют представленные результаты тем, что кальциноз коронарных артерий ассоциируется с “плохим” дистальным руслом, эндотелиальной дисфункцией, дистальными эмболиями. Кроме того, кальциноз артерий затрудняет наложение сосудистых анастомозов, увеличивает длительность искусственного кровообращения, уменьшает вероятность полной реваскуляризации коронарного русла. Коронарный кальций, а также кальциноз аорты при проведении КШ, могут повышать риск развития кровотечений, требовать большего объема кровезамещения. Наконец, ККА может отражать более тяжелое атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, что имеет независимое влияние на результаты КШ. Однако небольшая частота событий за небольшой период наблюдения в этом анализе не позволила сделать убедительных выводов.

В другом исследовании, оценивающем роль ККА в прогнозе пациентов, подвергшихся КШ, одной из причин неблагоприятного исхода после реваскуляризации миокарда авторы называют более частое развитие кальцификации аутовенозных шунтов у пациен-

тов с исходным кальцинозом нативных коронарных артерий [43].

В проведенном нами исследовании оценивалась клиническая и прогностическая значимость ККА у пациентов с ИБС, подвергнутых КШ. Более чем у половины пациентов по данным МСКТ были признаки выраженного ККА [20]. Риск развития в течение трех лет после КШ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных острых сосудистых событий и возврата стенокардии) ассоциировался с исходно высокими значениями биологических маркеров костного метаболизма: остеокальцина и паратиреоидного гормона, что отражало наличие и эффекты остео-коронарной коморбидности [44].

В ретроспективном анализе исследования SYNTAX представлены 5-летние результаты КШ у пациентов с различной степенью ККА, оцененной с помощью коронарной ангиографии. Авторы пришли к выводу о том, что тяжелая ККА у пациентов с КШ, в отличие от пациентов с ЧКВ, не связана с более высоким риском неполной реваскуляризации и не является независимым предиктором смертности от ИМ и других сердечно-сосудистых событий, но является независимым предиктором общей смертности. Более высокие показатели смертности были характерны для периода от 1 до 5 лет после операции, а не в течение первого послеоперационного года. Отсутствие различий по частоте острых коронарных событий позволило сделать вывод о более высокой исходной кардиоваскулярной и почечной коморбидности пациентов с ККА. Эти результаты позволяют признать для пациентов с ИБС и тяжелой ККА в качестве более эффективного метода реваскуляризации миокарда КШ, а не ЧКВ. Тем не менее, пациент с ККА, имея исходно более высокую частоту коморбидности, сохраняет высокий риск развития неблагоприятного исхода заболевания и после КШ [45].

**ККА — взгляд клинического патофизиолога.** Значимость оценки кальциноза с позиции клиники и прогноза определяют актуальность исследования биомаркеров, отражающих процесс кальцификации и являющихся отражением основных механизмов развития ККА. Долгие годы кальцификация атеросклеротической бляшки рассматривалась как пассивный, дегенеративный, “замерший” феномен с механизмами, лежащими в основе формирования костной ткани [46]. Вместе с тем, в последние годы формируется концепция, характеризующая ККА как активный процесс, в основе которого лежит системная воспалительная реакция, типичная для пациентов с метаболическим синдромом или с почечной дисфункцией [3, 47].

В общебиологическом смысле ККА представляет собой отложение минерализованного кальция в эндотелии или в межклеточном пространстве меди

коронарных артерий. Предполагается, что так называемой “матрицей обызвествления”, которая может образовываться в различных тканях, могут быть элементы клетки и структуры: лизосомы, митохондрии, межклеточное вещество (гликозаминогликаны), эластические и коллагеновые волокна соединительной ткани [48]. Эктопированный сосудистый кальцинат обычно состоит из компонентов, подобных костной ткани: фосфатов, солей кальция, гидроксиапатита, коллагена типа I, остеопонтина, костного морфогенного белка, остеокальцина, остеоонектина и матриксного ГЛА-белка [49]. Этому способствует ряд факторов инициации и прогрессирования атеросклероза: дислипидемия, активация маркеров оксидативного стресса (С-реактивный белок), системы интерлейкинов и факторов роста, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции, локальному повышению концентрации металлопротеиназ, запуску системы RANK/RANKL/остеопротегерин и выделению ряда катепсинов с формированием участков коллагеновых волокон как центров будущей кальцификации в проекции атеросклеротической бляшки. Предполагается, что это и есть общие механизмы кальцификации аорты и коронарных артерий, а также нарушения минеральной плотности костной ткани [50].

Ключевую роль в развитии как ККА, так и нарушений минеральной плотности костной ткани, играют факторы субклинического воспаления [51]. Воспалительные реакции носят локальный (тканевый) и системный характер, общий провоспалительный фон хорошо отражается повышением активности С-реактивного белка и ряда интерлейкинов (-1, -6, -12, -18). Высокая активность системного воспаления на фоне атерогенеза носит персистирующий характер и приводит к фиброзу и кальцинозу в межклеточном субэндотелиальном пространстве артерий [52]. Параллельно в костной ткани происходит активация остеокластов и сложная гормональная перестройка. В кости отражением высокой скорости процессов тканевого воспаления является активация системы RANK/RANKL/остеопротегерин и угнетение противовоспалительных факторов, таких как фетуин- $\alpha$  [53]. На ранних стадиях развития ККА воспалительные цитокины активируют остеогенную дифференцировку и минерализацию сосудистой стенки, на последующих стадиях повышение минерализации сопровождается уменьшением содержания макрофагов и дальнейшей деструкцией костной ткани [51]. К маркерам персистирования процессов костной деструкции можно отнести остеокальцин, кальцитонин, катепсин, повышение концентрации инсулина, снижение уровня андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин [54]. Эти же маркеры показали связь с тяжестью ККА и кальцификации аорты [55]. Согласно соб-

ственным данным, общими патогенетическими факторами формирования атерокальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС являлись: низкий уровень витамина D и ионизированного кальция, повышение уровня щелочной фосфатазы, фосфора и остеокальцина [5].

Потому перспективным представляется обсуждение роли липидснижающей терапии, направленной на замедление прогрессирования атеросклероза, в отношении развития коронарного кальциноза и остеопенического синдрома. По мнению ряда авторов, использование статинов ассоциируется со стабилизацией атеросклеротической бляшки за счет увеличения плотности фиброзной капсулы и увеличения количества и размеров кальцинатов в бляшке [56]. В то же время, формирование ККА в обязательном порядке проходит стадию уязвимости, когда особенно высок риск разрыва и эрозии капсулы из-за роста очагов кальцификации. Эффекты статинов в отношении остеопенического синдрома являются предметом научных дискуссий. Ряд авторов обсуждают возможные гендерные особенности статинотерапии в отношении развития остеопороза. Тем не менее, доказанным является значимый противовоспалительный эффект статинов как в отношении локальных реакций, так и системных [57]. Некоторые авторы предлагают дополнительно к статинам использовать бисфосфонаты и хелатную терапию для замедления процессов резорбции костной ткани и прогрессирования ККА [58].

Таким образом, процессы и механизмы ККА являются сложно регулируемым патофизиологическим феноменом, одновременно отражающим активность атерогенеза и нарушений минеральной плотности костной ткани. К пониманию сложности взаимодействия этих патологических процессов, а также их клинико-прогностической роли, мы только приближаемся. Выявление информативных молекулярных маркеров и факторов, объединяющих эти коморбидные состояния в единый остео-коронарный континуум, позволит в перспективе разработать эффективные стратегии медикаментозного управления риском его прогрессирования и индивидуальные программы профилактики для повышения качества жизни и ее продолжительности у пациентов с ИБС.

### **Заключение**

Поиск новых механизмов, ответственных за развитие и прогрессирование атеросклероза, актуален. ККА, возможно, является одним из направлений, развитие которого сможет помочь в определении наиболее важных диагностических критериев тяжести и прогноза ИБС, а выявление наиболее чувствительных биологических маркеров ККА — будет основой не только дополнительной стратификации риска

ИБС и оценки коморбидности, но и поиска перспективных мишеней для профилактики и лечения атеросклероза.

**Отношения и деятельность.** Обзорная статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ

КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

## Литература/References

- De Maria GL, Scarsini R, Adrian P, Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am Coll Cardiol Interv.* 2019;12:1465-78. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.038.
- John R, Choudhri AF, Weinberg AD, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):30-6. doi:10.1016/s0003-4975(99)01309-0.
- Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BAD, et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:491-501. doi:10.1016/j.tcm.2018.04.007.
- Masenko VL, Kokov AN, Semenov SE, Barbarash OL. Noninvasive evaluation of density of coronary and carotid calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2018;99(6):310-8. (In Russ.) Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018;99(6):310-8. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318.
- Raskina TA, Voronkina AV, Letaeva MV, et al. Relationship between coronary artery calcification and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):31-6. (In Russ.) Раскина Т.А., Воронкина А.В., Летаева М.В., и др. Взаимосвязь кальцификации коронарных артерий и остеопенического синдрома у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Современная ревматология.* 2016;10(2):31-6. doi:10.14412/1996-7012-2016-2-31-36.
- Barbarash OL, Zыkov MV, Hryachkova ON, et al. Pathogenetic mechanisms of comorbidity formation in coronary heart disease: atherosclerotic, renal dysfunction and mineral bone disorders. *Novosibirsk, Nauka.* 2019. p. 228. (In Russ.) Барбараш О.Л., Зыков М.В., Хрячкова О.Н. и др. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ишемической болезни сердца: атерокальциноз, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения. *Новосибирск: Наука.* 2019. 228 с. ISBN 978-5-02-038842-0.
- Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1703-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.017.
- Shaw LJ, Narula J, Chandrasekhar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1283-5. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.024.
- Niccoli R, Henen MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol.* 2013;167(2):322-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.110
- Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:2058-64. doi:10.1161/ATVBAHA.107147868.
- Borisoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, et al. Accelerated *in vivo* thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:1201-10. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.023.
- Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8:461-71. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.003.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention.* 2005;1(2):219-27.
- Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:724-36. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302642.
- Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2001;141:S58-62. doi:10.1067/mhj.2001.109946.
- Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005;111:1313-20. doi:10.1161/01.CIR.0000157730.94423.4B.
- Huang CC, Lloyd-Jones DM, Guo X, et al. Gene expression variation between African Americans and whites is associated with coronary artery calcification: the multiethnic study of atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2011;43:836-43. doi:10.1152/physiolgenomics.00243.2010.
- Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:66-71. doi:10.2337/dc14-0360.
- Burke AP, Koldogge FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1266-71. doi:10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97.
- Barbarash O, Lebedeva N, Kokov A, et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25(7):691-7. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.002.
- Agatston A, Janowitz W, Hildner F, et al. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-33. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Kachelriess M, Ulzheimer S, Kalender W. ECG-correlated image reconstruction from subsecond multislice spiral CT scans of the heart. *Med Phys.* 2000;27:1881-902. doi:10.1118/1.1286552.
- Kokov AN, Malyuta EB, Masenko VL, et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Therapeutic archive.* 2014;86(3):65-70. (In Russ.) Коков А.Н., Малуя Е.Б., Масенко В.Л. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):65-70.
- Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000;101(8):850-5. doi:10.1161/01.cir.101.8.850.
- Budoff M, Achenbach S, Blumenthal R, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation.* 2006;114:1761-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458.
- Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, et al. Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology.* 2008;247(3):669-75. doi:10.1148/radiol.2473071469.
- Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1845-54. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.034.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation.* 1995;91:1959-65. doi:10.1161/01.cir.91.7:1959.
- Friedrich GJ, Moes NY, Mühlberger VA, et al. Detection of intraluminal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J.* 1994;128(3):435-41. doi:10.1016/0002-8703(94)90614-9.
- Sharma SK, Vengrenyuk Y, Kini AS. IVUS, OCT, and coronary artery calcification: is there a bone of contention? *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:880-2. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.008.
- Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, et al. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention.* 2018;13:e2182-9. doi:10.4244/EIJ-D-17-00962.
- Krishnamoorthy P, Vengrenyuk Y, Ueda H, et al. Three-dimensional volumetric assessment of coronary artery calcification in patients with stable coronary artery disease by OCT. *EuroIntervention.* 2017;13:312-9. doi:10.4244/EIJ-D-16-00139.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2018;14:656-77. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
- Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart.* 2014;100:1158-64. doi:10.1136/heartjnl-2013-305180.
- Généreux P, Redfors B, Witzenschnitzer B, et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int J Cardiol.* 2017;231:61-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.150.
- Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Two-year outcome after treatment of severely calcified lesions with newer-generation drug-eluting stents in acute coronary syndromes: A patient-level pooled analysis from TWENTE and DUTCH PEERS. *J Cardiol.* 2017;69:660-5. doi:10.1016/j.jicc.2016.06.010.
- Mayorov GB, Kurbanov SK, Vlasova EE, et al. Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment. *Russian Cardiology Bulletin.* 2018;4:4-10. (In Russ.) Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. *Кардиологический вестник.* 2018;4:4-10. doi:10.17116/Cardiobulletin2018130414.

38. Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:588-89. doi:10.1016/j.jcin.2010.11.017.
39. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 2016;12:861-72. doi:10.4244/EIJV12I7A141.
40. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J*. 2018;39:1100-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx799.
41. Waters DD, Azar RR. The curse of target lesion calcification: still active after all these years. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1855-6. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.035.
42. Ertelk K, Généreux P, Mintz GS, et al. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). *Am J Cardiol*. 2013;112:1730-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.
43. Castagna MT, Mintz GS, Ohlmann P, et al. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Circulation*. 2005;111(9):1148-52. doi:10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55.
44. Barbarash O, Zykov M, Kashtalap V, et al. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Diagnostics*. 2019;9(4):143. doi:10.3390/diagnostics9040143.
45. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic Implications of Severe Coronary Calcification in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: An Analysis of the SYNTAX Study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(2):199-206. doi:10.1002/ccd.25545.
46. Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev*. 2001;21(4):274-301. doi:10.1002/med.1010.
47. Benenati S, De Maria GL, Scarsini R, et al. Invasive "in the cath-lab" assessment of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: when does the gold standard not apply? *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19:362-72. doi:10.1016/j.carrev.2018.01.005.
48. Rajamannan NM. *Osteocardiology. Cardiac bone formation*. Springer. 2018. 110 p. ISBN: 978-3-319-64994-8.
49. Cailleaux PE, Biau D, Philippe L, et al. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant? *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):777-81. doi:10.1016/j.jbspin.2019.03.009.
50. Tacey A, Qaradakh T, Brennan-Speranza T, et al. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease *Nutrients*. 2018;10(10):e1426. doi:10.3390/nu10101426.
51. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108(11):1381-91. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
52. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammatory biomarkers in coronary artery atherosclerotic plaques. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(12):691-4. (In Russ.) Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Мурашов И. С. и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691-4.
53. Shibanova IA, Hryachkova ON. Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease. *RMJ*. 2017;20:1409-14. (In Russ.) Шибанова И. А., Хрячкова О. Н. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации пациентов с ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал*. 2017;20:1409-14.
54. Budoff MJ, Nasir K, Katz R. Thoracic aortic calcification and coronary heart disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2011;215:196-202. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.017.
55. Song SO, Park K-W, Yoo S-H, et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol. Metab*. 2012;27(1):39-44. doi:10.3803/EnM.2012.271.39.
56. An T, Hao J, Sun S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):47-57. doi:10.1007/s00198-016-3844-8.
57. Kashtalap VV, Hryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;12(4):68-78. (In Russ.) Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. "Новый" патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. *Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78.
58. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1819-28. doi:10.2147/ CIA.S138002.