

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200301

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИНОЗА
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, А.Н. Коков, И.А. Шибанова

*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель – выявить предикторы прогрессирования кальциноза коронарных артерий (ККА) у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (5 лет) наблюдения. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 111 мужчин, госпитализированных для проведения планового КШ с использованием искусственного кровообращения. Всем пациентам в предоперационный период выполнены центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для оценки степени ККА по методу Агатсона (расчет коронарного кальциевого индекса), денситометрия шейки бедренной кости с определением Т-критерия. В динамике через 3–5 лет наблюдения после КШ определен витальный статус пациентов; повторно проведены ЦДС БЦА и МСКТ коронарного русла. В зависимости от наличия прироста ККА (прирост индекса более 100 единиц Агатсона – AU) пациенты разделены на две группы для выявления наиболее значимых клинико-анамнестических факторов риска и формирования модели предикторов прогрессирования ККА. **Результаты.** Из 111 пациентов в течение 5 лет после КШ с 16 (14,4 %) для последующего этапа исследования не удалось установить контакта. В 4 (3,6 %) случаях была зарегистрирована смерть (3 – фатальных инфаркта миокарда, 1 – фатальный инсульт). Оценка прогрессирования ККА проведена 91 больному (81,9 %). Пациенты, имевшие признаки прогрессирования ККА, составили группу из 60 (65,9 %) человек, без прогрессирования ККА – из 31 (34,1 %) пациента. «Конечные точки» в группах были сопоставимы и выявлялись в 18 случаях (19,7 %): возвратная стенокардия – у 16 пациентов ($p = 0,368$), нефатальный инфаркт миокарда с выполненным экстренным стентированием коронарной артерии, не подвергавшейся КШ, – у одного ($p = 0,162$). В пятилетнюю модель риска прогрессирования коронарного кальциноза вошли исходное снижение минеральной плотности костной ткани по денситометрии шейки бедренной кости и неприверженность к приему статинов в течение 5 лет после КШ ($p = 0,001$). **Выводы.** На протяжении 5 лет после КШ у 65,9 % мужчин со стабильной ИБС по МСКТ регистрировалось прогрессирование ККА, основными предикторами которого явились неприверженность к приему статинов после КШ и исходная низкая минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедренной кости.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коронарный кальциноз, прогноз, костный метаболизм.

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор, ORCID 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Седых Дарья Юрьевна – канд. мед. наук, н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Хрячкова Оксана Николаевна – м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Коков Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID 0000-0002-7573-0636, e-mail: radiology@bk.ru

Шибанова Ирина Александровна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID 0000-0001-8418-8140, e-mail: shibia@kemcardio.ru

ВВЕДЕНИЕ

Коронарное шунтирование (КШ) является эффективной хирургической методикой реваскуляризации миокарда для долговременного улучшения прогноза и качества жизни у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В настоящее время частота выполнения КШ ежегодно достигает 36 тыс. вмешательств в России и порядка 80 тыс. за рубежом, продолжая закономерно расти за счет улучшения подходов к ведению пациентов с острыми формами ИБС, увеличения абсолютного числа больных пожилого возраста, а также совершенствования хирургических подходов к реваскуляризации миокарда и анестезиологического пособия [2, 3]. В прогнозе пациентов, перенесших кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда, важное значение занимает своевременная оценка факторов, влияющих на качество жизни и выживаемость больных, в особенности связанных с коморбидностью [4].

Кальциноз коронарных артерий (ККА) с позиции ряда авторов [5–8] выступает интегральным маркером тяжести поражения коронарных артерий и коморбидного фона пациента с атеросклерозом, что в совокупности может ассоциироваться с отдаленными результатами выполнения КШ. Однако до сих пор связь степени выраженности ККА с отдаленными результатами КШ не определена, отсутствуют данные о корреляции динамики ККА с клиническими характеристиками пациентов.

Цель настоящего исследования – выявление предикторов прогрессирования коронарного кальциноза у пациентов со стабильной ИБС в течение 3–5 лет наблюдения после КШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнялось на основе анализа данных регистра КШ НИИ КПССЗ. Из 680 пациентов исходной выборки отобраны 111 мужчин, госпитализированных в первом квартале 2011 г. в кардиологическое отделение с клиникой стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения и отсутствием показаний для симультанных операций на других бассейнах. Дополнительными критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматиче-

скими, эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета 2 типа), тяжелыми заболеваниями органов пищеварения, болезнями крови, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом и наркоманией, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикостероидов более трех месяцев, пациенты с IV функциональным классом сердечной недостаточности, а также лица, ранее перенесшие коронарную реваскуляризацию в виде КШ. Пациенты женского пола не вошли в исследование для нивелирования влияния фактора гендерных различий. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Анестезиологическое пособие осуществлялось по стандартной методике. КШ выполнялась с применением искусственного кровообращения с непугсирующим кровотоком. С целью защиты миокарда в 88 % случаев использовалась кровяная холодовая кардиopleгия, в 12 % – кустодиол. После реваскуляризации всем пациентам проводили стандартную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. Общие клинико-anamnestические характеристики больных представлены в табл. 1. Важно отметить, что у всех пациентов отсутствовали клинические признаки остеопороза, что подробно описано в ранее опубликованных работах [5, 7, 9–11].

Медиана длительности периода последующего наблюдения после КШ составляла 4,2 (3; 5) года. В течение госпитализации все больные прошли стандартную программу пред- и послеоперационного обследования. Дополнительно до коронарной реваскуляризации и через 5 лет после нее проводились центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахицефальных артерий (БЦА) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий. Кальциноз последних верифицировали методом нативной МСКТ с электрокардиографической синхронизацией, выполненной на томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ) с толщиной срезов 3 мм и расчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) по Агатсону на мультимодальной рабочей станции Leonardo. При исходном выявлении признаков кальциноза его подразделяли по 4 степеням: 1–10 единиц Агатсона (AU) – минимальный, 11–100 AU – средний, 101–400 AU – умеренный, ≥401 AU – выраженный. В качестве критерия его прогрессирования в динамике рассматривали

Исходная характеристика пациентов с ИБС перед КШ ($n = 111$)

Клиническая характеристика	Значение
Мужской пол, n (%)	111 (100,0)
Возраст в годах, Ме, (LQ – UQ)	61 (55–65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (91,0)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	88 (79,3)
Перенесенный инфаркт мозга, n (%)	6 (5,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (18,0)
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме, (LQ – UQ)	57 (48–63)
Стенозы сонных артерий более 50 %, n (%)	20 (18,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме, (LQ – UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме, (LQ – UQ)	103 (85; 123)
Показатель по шкале EuroSCORE в баллах, Ме, (LQ – UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
Балл по шкале Syntax, Ме, (LQ – UQ)	21,9 (20,0–23,8)
Прием стандартной медикаментозной терапии, n (%)	111 (100,0)

Примечание. Ме – медиана; LQ – UQ – верхний и нижний квартили; n – количество обследованных.

прирост ККИ на 100 AU и более. Для идентификации предикторов прогрессирования кальцификации коронарного русла после КШ по МСКТ все пациенты ретроспективно поделены на группы, в которых были изучены «конечные точки» и различия традиционных клинических факторов риска. При отсутствии повторного контакта или развитии фатального исхода пациенты исключались из последующего анализа.

Кроме того, на этапе предоперационного наблюдения проводился анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством двухэнергетической абсорбциометрии с помощью рентгеновского денситометра Excell XR-46 по минеральной плотности кости (г/см³) и показателям Т-критерия (количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (тела I–IV позвонков)). Интерпретацию результатов по Т-критерию проводили, базируясь на рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия менее –2,5 стандартного отклонения расценивали как остеопороз, от –1,0 до –2,5 стандартного отклонения – как остеопению, от +2,5 до –1 стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и SPSS 17 (США). Для оценки и анализа полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики с

представлением результатов в виде медианы (Ме) и квартилей (LQ-UQ) значений, а также выражением частоты встречаемости признака в процентах (%) и абсолютных значениях (n). Статистическую гипотезу о нормальности распределения проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применяли U-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Модель предикторов прогрессирования кальциноза коронарных артерий строили с помощью многофакторной линейной регрессии с применением метода пошагового включения. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не удалось установить повторный контакт с определением витального статуса у 16 (14,4 %) пациентов, в 4 (3,6 %) случаях зарегистрирована смерть (3 – фатальных инфаркта миокарда, одна – фатальный инсульт). В итоге оценка прогрессирования ККИ с помощью повторного проведения МСКТ проведена 91 (81,9 %) больному.

Дооперационный показатель ККИ у пациентов-мужчин со стабильной ИБС составил 780,5 (625,3; 935,7) AU, достигнув через 5 лет после КШ 1152,1 (882,6; 1421,6) AU ($p = 0,001$). При этом тяжелый кальциноз коронарных артерий

отмечался до КШ у 57,6 % пациентов, тогда как через 5 лет – у 72,9 % ($p = 0,120$) [5].

Пациенты, имевшие признаки прогрессирования кальцификации коронарного русла после КШ, составили группу из 60 (65,9 %) человек; без существенного прироста ККИ – группу из 31 (34,1 %) пациента. Исходные значения ККИ до КШ в группе без его прогрессирования через 5 лет составляли 594,9 (195,6; 1175) АУ, при наличии прогрессирования – 603,5 (252,9; 983,5) АУ; значения ККИ через 5 лет в этих группах составили 548,2 (133,4; 1562) АУ и 1286,8 (904; 2258,1) АУ соответственно ($p = 0,001$).

«Конечные точки», определяемые как повторные госпитализации с ИБС, выявлялись в 18 случаях (19,7%): возвратная стенокардия – у 16 пациентов (9 (15 %) случаев в группе с прогрессированием коронарного кальциноза, 7 (22,6 %) – без него; $p = 0,368$), нефатальный инфаркт миокарда – у одного (у пациента, не имевшего прогрессирования; $p = 0,162$) с выполненным экстренным стентированием коро-

нарной артерии, не подвергавшейся КШ. Следует отметить, что у пациентов с прогрессированием ККИ, в отличие от не имевших ее признаков, в 1,2 раза чаще регистрировался послеоперационный диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) (58 (96,6%) и 26 (83,9%) соответственно; $p = 0,030$), не смотря на отсутствие каких-либо других объективных критериев отличий по послеоперационному клиническому статусу.

В ранее опубликованных нами работах показано, что у больных, имевших «конечные точки», выявлялась тенденция к повышению на 15 % значений ККИ через 5 лет после КШ (с 571,55 (182,85–1174,65) АУ до 657,55 (248,40–1064,0) АУ; $p = 0,087$) без достоверных различий клинико-anamnestических данных, тяжести поражения коронарного и церебрального русла [5].

По исходным данным денситометрии пациенты с прогрессированием коронарного кальциноза по МСКТ и при его отсутствии также не отличались (табл. 2).

Таблица 2

Дооперационные клинико-anamnestические характеристики и показатели денситометрии пациентов в зависимости от прогрессирования коронарного кальциноза в течение 5 лет после КШ ($n = 91$)

Показатель	Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$)	p
Возраст, лет, Ме, (LQ – UQ)	61 (56,5; 66)	59 (55; 65)	0,436
Стенокардия, n (%)	43 (71,67)	23 (74,19)	0,799
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (28,33)	4 (12,90)	0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (91,67)	28 (90,32)	0,831
ИМТ более 30 кг/м ² , n (%)	15 (25,00)	7 (22,58)	0,799
ХСН, n (%)	44 (73,33)	28 (90,32)	0,059
СКФ менее 60 мл/мин/м ² , n (%)	20 (33,33)	7 (22,58)	0,288
Инсульт, n (%)	3 (5,00)	3 (9,68)	0,395
Курение, n (%)	32 (53,33)	20 (64,52)	0,307
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (16,67)	6 (19,35)	0,750
ФВ ЛЖ (%), Ме, (LQ – UQ)	58 (49; 63)	60 (52; 65)	0,412
Изолированное поражение КА, n (%)	9 (15,00)	4 (12,90)	0,787
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (65,00)	20 (64,52)	0,964
Syntax Score (баллы), Ме, (LQ – UQ)	24,5 (15; 33,5)	24 (16; 29)	0,801
T-критерий бедра, Ме, (LQ – UQ)	-1,94 (-2,57; -1,43)	-2 (-2,61; -1,14)	0,674
T-критерий поясничного отдела позвоночника, Ме, (LQ – UQ)	-0,92 (-1,36; -0,22)	-0,79 (-1,5; -0,45)	0,626
Остеопения и остеопороз бедра по МПКТ, Ме, (LQ – UQ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,845
Остеопения и остеопороз поясничного отдела позвоночника по МПКТ, Ме, (LQ – UQ)	1 (1; 2)	0,1 (0; 1)	0,963

Примечание. КА – коронарная артерия; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; Ме – медиана; LQ – UQ – верхний и нижний квартили; n – количество обследованных.

Согласно результатам инструментальных исследований до выполнения КШ и через 5 лет в динамике в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования коронарного кальциноза значимых увеличений степени выраженности стенозов БЦА не выявлено (табл. 3).

На протяжении 5 лет после КШ только 58 (63,7 %) пациентов были привержены к приему статинов (без значимых различий по количеству таких пациентов между группами в зависимости от прогрессирования ККИ: 38 (63,3 %) неприверженных пациентов в группе прогрессирования и 20 (64,5 %) больных без прогрессирования, $p = 0,912$).

С учетом большого количества факторов, способных оказывать влияние на прогрессирова-

ние кальцификации коронарных артерий, у пациентов с ИБС пошагово проведен регрессионный анализ значимости таких факторов. Выявлено, что отказ от приема статинов в течение 5 лет после КШ и низкая дооперационная минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедра являлись значимыми предикторами прогрессирования ККИ (табл. 4).

Таким образом, в настоящем исследовании у мужчин с ИБС не выявлено связи факта прогрессирования выраженности коронарной кальцификации в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации с развитием «конечных точек». Вероятность прогрессирования кальцификации коронарных артерий повышалась у пациентов с исходно низкой минеральной плотно-

Таблица 3

Показатели ЦДС БЦА и МСКТ пациентов в зависимости от прогрессирования коронарного кальциноза в течение 5 лет после КШ ($n = 91$)

Показатель	До КШ		p	Через 5 лет после КШ		p	$P_{(1-3)}$	$P_{(2-4)}$
	Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$) (1)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$) (2)		Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$) (3)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$) (4)			
Стеноз ВСА справа (%), Ме, (LQ – UQ)	0 (0; 25)	0 (0; 0)	0,295	20 (0; 25)	25 (0; 40)	0,091	0,417	0,086
Стеноз ВСА слева (%), Ме, (LQ – UQ)	0 (0; 7,5)	0 (0; 25)	0,456	20 (0; 30)	0 (0; 33)	0,965	0,733	0,269
ККИ по Агатсону (AU), Ме, (LQ – UQ)	603,5 (252,9; 983,5)	594,9 (195,6; 1175)	0,924	1286,8 (904; 2258,1)	548,2 (133,4; 1562)	0,001	0,001	0,760

Примечание. КА – коронарные артерии; ККИ – коронарный кальциевый индекс; КШ – коронарное шунтирование; БЦА – брахиоцефальные артерии; ВСА – внутренняя сонная артерия; Ме – медиана; LQ – UQ – верхний и нижний квартили.

Таблица 4

Модель риска прогрессирования коронарной кальцификации у пациентов с ИБС в течение 5 лет после КШ

Фактор риска	Нестандартизованный коэффициент		Стандартизованный коэффициент	p
	B	Std.Err.		
Константа	2,000	0,122	–	0,136
Неприверженность к приему статинов в течение 5 лет после КШ	0,249	0,164	0,214	0,001
Константа	1,222	0,137	–	0,788
Низкая дооперационная минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедра	0,055	0,204	0,046	0,001

стью костной ткани (без клинических признаков остеопороза), а также у пациентов с отсутствием приверженности к приему статинов в течение 5 лет после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве наиболее доступного неинвазивного метода диагностики феномена ККА остается МСКТ [7], тем не менее в настоящее время имеется целый арсенал и других, более специфичных и прецизионных инструментальных методов лучевой диагностики коронарной кальцификации [12, 13].

Следует отметить, что длительное время научно-медицинское сообщество обращало внимание исключительно на оценку значимости коронарного кальциноза и его динамику у пациентов лишь с подозрением на ИБС. Так, M.J. Budoff et al. установили на примере 4609 обследуемых, что чем тяжелее исходный коронарный кальциноз и чем интенсивнее его прогрессирование, тем чаще в отдаленном периоде наблюдения развиваются сердечно-сосудистые катастрофы [14]. В настоящий момент интерес к данной проблеме экстраполируется и на больных с установленным диагнозом ИБС [15]. Это обусловлено особенностями кальцинированных коронарных артерий, представляющими значительные трудности при выборе оптимального способа реваскуляризации миокарда [16].

В ранее опубликованных нами обзорных статьях и результатах собственных исследований мы представили проблему клинико-прогностической значимости коронарного кальциноза у пациентов с ИБС [17, 18].

В настоящей работе оценен феномен прогрессирования коронарной кальцификации в динамике 5 лет наблюдения у мужчин с установленным диагнозом ИБС после выполненного КШ. Выявлено, что у 65,9 % обследуемых пациентов обнаружено прогрессирование коронарной кальцификации по данным повторной МСКТ. При этом пациенты не отличались по исходным и оцененным в динамике клинико-anamнестическим характеристикам, за исключением клинических признаков ХСН, которые через 5 лет чаще регистрировались у пациентов с прогрессированием ККИ ($p = 0,030$).

В качестве основных предикторов прогрессирования коронарного кальциноза определены: неприверженность пациентов к терапии статинами на протяжении 5 лет после КШ и дооперационное снижение минеральной плотности костной ткани, оцененное с помощью денситометрии шейки бедренной кости.

Согласно данным других исследований, в частности по результатам исследования SYNTAX, связи динамики коронарного кальциноза с отдаленными нелетальными сердечно-сосудистыми катастрофами также выявлено не было [8]. В доступных нам литературных источниках связи неблагоприятной динамики коронарной кальцификации с «жесткими» клиническими конечными точками у пациентов с ИБС также не выявлено. Это может объясняться тем, что увеличение проявлений коронарного кальциноза ассоциируется со стабилизацией атеросклеротических бляшек и снижением риска развития острых сосудистых событий при установленном диагнозе ИБС [13]. С другой стороны, можно предполагать, что утяжеление коронарного атерокальциноза может связываться с увеличением степени гемодинамической выраженности поражения артерий, нарастанием проявлений глобальной ишемии миокарда и формированием ишемической кардиомиопатии [19]. Более высокую частоту ХСН у пациентов с прогрессированием ККИ, что было показано в нашем исследовании, возможно, можно связать с большей распространенностью проявлений миокардиальной дисфункции у этих больных на фоне более низкой приверженности к другим компонентам оптимальной медикаментозной терапии.

Мы предполагаем, что отсутствие связи прогрессирования ККИ с неблагоприятным прогнозом, выявленное в нашей работе, связано с жесткими критериями отбора пациентов на КШ в оцениваемый период времени (2011 г.) и включением пациентов с минимальной коморбидностью, с недостаточно продолжительным (5 лет) периодом наблюдения за пациентами с диагнозом ИБС, что подтверждается малым общим числом «конечных» событий в исследовании, а также выполнением эффективной коронарной реваскуляризации всем пациентам.

Значимость фактора кардиоваскулярной и соматической коморбидности в отношении тяжести коронарного кальциноза подтверждена рядом исследований как в общей популяции, так и у больных ИБС [20, 21].

Необходимо отметить, что выявленная нами связь субклинической костной коморбидности (в виде исходно более низкой минеральной плотности костной ткани) в группе пациентов с последующим прогрессированием ККА подтверждается и результатами других исследований. В работе ERA JUMP study у 1134 пациентов мужского пола 40–49 лет различных этнических групп выявлена обратная зависимость величины минеральной плотности костной ткани позвоночника от тяжести исходной коронарной кальци-

фикации [21]. Однако в этом исследовании динамика коронарной кальцификации не оценивалась. В работе J.A. Hyder et al. остеопороз также явился независимым предиктором развития кальциноза коронарных артерий и аорты у пациентов в общей популяции [22]. В этом исследовании ККИ оценивался однократно. В других публикациях постулируется наличие связи тяжести остеопенического синдрома с объемом коронарной кальцификации у пациентов с метаболическим синдромом, у женщин в постменопаузальном периоде и диагнозом ИБС [23, 24], а также у афроамериканцев с сахарным диабетом 2-го типа [25].

В литературе активно обсуждается вопрос управления рисками патологической кальцификации артерий, прежде всего за счет коррекции коморбидных состояний [26], в том числе с использованием статинов [27]. Большинство исследователей рассматривают статины как препараты, стабилизирующие атеросклеротическую бляшку. Этот эффект достигается за счет активации фиброобразования капсулы, дополнительного депонирования коронарного кальция в нестабильных бляшках, вызывая уменьшение их объема [28].

Однако не все авторы разделяют это мнение. В исследовании M.V. Elshazly et al. описана связь приема статинов с регрессом объема атеросклеротической бляшки, но не с дополнительной их кальцификацией [29]. В метаанализе исследований ультразвуковой интрокоронарной доплерометрии [30] также выявлена связь приема статинов с регрессией объема атеросклеротических бляшек у пациентов со стабильной ИБС или с острым коронарным синдромом, но не с изменением структуры бляшки за счет ее дополнительной кальцификации. Результаты настоящего исследования также не обнаружили связи приверженности к приему статинов с увеличением степени кальцификации коронарных артерий. Наоборот, неприверженность к приему статинов скорее провоцирует прогрессирование ККИ.

Эффекты статинов в отношении минеральной плотности костной ткани также дискутируются. Убедительных результатов крупных рандомизированных исследований этих препаратов в отношении профилактики нарушений минерального обмена нет. Одни авторы описывают позитивные эффекты статинов, опосредованные влиянием на дифференцировку остеобластов (остеогенное действие), подавлением апоптоза остеобластов и ингибированием остеокластогенеза, что потенциально может уменьшить риск развития остеопороза, улучшая механические параметры и микроархитектуру костной ткани у пациентов [31–33]. Другие авторы, напротив, отрицают наличие изменений МПКТ при приеме статинов [34, 35].

Таким образом, индекс ККА должен рассматриваться не только в качестве фактора риска сердечно-сосудистых событий у бессимптомных лиц, но и в качестве маркера тяжести атерокальциноза и остеокоронарной коморбидности у больных ИБС. Результаты настоящего исследования могут быть перспективными в отношении дальнейшей оценки гипотезы о возможностях синергической медикаментозной коррекции статинами как атерокальциноза, так и остеопенического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 5 лет после коронарного шунтирования у 65,9 % мужчин со стабильной ИБС выявлялось прогрессирование кальцификации коронарных артерий, основными предикторами которой являлись неприверженность к приему статинов, а также исходно низкая минеральная плотность костной ткани.

Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в написание текста статьи равнозначный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sousa-Uva M., Ahlsson A., Neumann F.J., Ifonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 55: 4–90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289
2. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6 (2): 618. [Gaifulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (2): 618. (in Russian). doi: 10.17802/23061278.2017.2618.]
3. Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска. *Укр. кардиол. журн.* 2017; 1: 25–31. [Lutai M.I.,

- Golikova I.P. Calcification of the coronary arteries and aorta in patients with chronic ischemic heart disease: age and gender characteristics, relationship with risk factors. *Ukrainian J. Cardiol.* 2017; 1: 25–31. (in Russian).]
4. Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., Евсева М.В., Рожков Н.А., Сумин А.Н., Барбараш Л.С. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 22 (3): 613. [Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N., Barbarash L.S. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: the experience of two cardiac surgery centers. *Rus. J. Cardiol.* 2017; 22 (3): 613. doi: 10.15829 / 1560407120173613 (in Russian).]
 5. Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Быкова И.С., Коков А.Н., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология.* 2019; 59 (4): 12–20. [Zykov M.V., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Kokov A.N., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Dynamics of coronary calcification and its relationship with the clinical course of coronary heart disease and osteopenic syndrome. *Cardiology.* 2019; 59 (4): 12–20. doi: 10.18087/cardio.2019.4.10247 (in Russian).]
 6. Kelkar A.A., Schultz W.M., Khosa F., Schulman-Marcus J., O'Hartaigh B.W., Gransar H., Blaha M.J., Knapper J.T., Berman D.S., Quyyumi A., Budoff M.J., Callister T.Q., Min J.K., Shaw L.J. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcium Scoring Among Low-Intermediate Risk Women and Men. *Circulation: Cardiovasc. Imaging.* 2016; 9 (4). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003742
 7. Коков А.Н., Масенко В.Л., Тарасов Р.С., Малюта Е.Б., Сигарева А.А., Фанасков В.Б. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (3): 65–70. [Kokov A.N., Masenko V.L., Tarasov R.S., Malyuta E.B., Sigareva A.A., Fanaskov V.B. Assessment of coronary artery disease in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (3): 65–70 (in Russian)]
 8. Bourantas C.V., Zhang Y.J., Garg S., Iqbal J., Valgimigli M., Windecker S., Mohr F.W., Silber S., Vries Td., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., Morel M.A., Serruys P.W. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015; 85 (2): 199–206. doi: 10.1002/ccd.25545
 9. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Воронкина А.В. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13. [Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Voronkina A.V. Relationship between biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015; 11 (2): 5–13 (in Russian).]
 10. 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. [Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. «New» pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Atherosclerosis.* 2016; 12 (4): 68–78 (in Russian).]
 11. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 1 (22): 5–14. [Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. The clinical relevance of coronary calcification for the assessment of cardiovascular risk. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2016; 1 (22): 5–14 (in Russian).]
 12. Shaw L.J., Narula J., Chandrasekhar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1283–1285. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.024
 13. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Danial J.S., Heinein M.Y. Coronary Artery Microcalcification: Imaging and Clinical Implications. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (4): 125. Published 2019 Sep 23. doi:10.3390/diagnostics9040125
 14. Budoff M.J., Hokanson J.E., Nasir K., Shaw L.J., Kinney G.L., Chow D., Demoss D., Nuguri V., Nabavi V., Ratakonda R., Berman D.S., Raggi P. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2010; 3 (12): 1229–1236. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.08.018
 15. de Maria G.L., Scarsini R., Adrian P., Banning A.P. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2019; 12: 1465–1478. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.038
 16. John R., Choudhri A.F., Weinberg A.D. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (1): 30–36. doi:10.1016/s0003-4975(99)01309-0
 17. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Новицкая А.А., Коков А.Н., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (2): 117–127. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Khryachkova O.N., Novitskaya A.A., Kokov A.N., Shibanova I.A., Raskina T.A. Relationship between lipid and phosphorus-calcium metabolism disorders, the degree of coronary artery disease and osteopenia in elderly patients with ischemic heart disease. *Creative Cardiology.* 2016; 10 (2): 117–127. doi: 10.15275 / kreatkard.2016.02.02 (in Russian).]
 18. Барбараш О.А., Кашталап В.В., Зыков М.В., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Коков А.Н., Воронкина А.В. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13. [Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Voronkina A.V. Relationship between biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015; 11 (2): 5–13 (in Russian).]

- кина А.В., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь концентрации остеопонтинина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 4 (25). [Barbarash O.A., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Voronkina A.V., Shibanova I.A., Raskina T.A. Relationship between osteopontin concentration and the severity of coronary atherosclerosis and osteopenic syndrome in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2016; 4 (25) (in Russian).]
19. Serrano C.V., Oranges M., Brunaldi V., de M. Soeiro A., Torres T.A., Nicolau J.C., Ramires J.A. Skel-tonized coronary arteries: pathophysiological and clinical aspects of vascular calcification. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 143–151. doi: 10.2147/VHRM.S16328
 20. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардио-васкулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (2): 58–64. [Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The effect of comorbid pathology and age on hospital outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (2): 58–64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64 (in Russian).]
 21. Nakama C., Kadowaki T., Choo J., Yang H.M., Jae S.Y., Kim H.J., You J., Lee J. Cross-sectional association of bone mineral density with coronary artery calcification in an international multi-ethnic population-based cohort of men aged 40–49: ERA JUMP study. *IJC Heart & Vasculature* 2020; 30: 100618. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100618
 22. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N., Papa A., Lang T.F., Sirlin C., Gapstur S.M., Ouyang P., Carr J.J., Criqui M.H. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 169 (2): 186–194. doi: 10.1093/aje/kwn303
 23. Lee H.T., Shin J., Lim Y.H., Kim B.K., Kim Y.T., Lee J.U., Hong S., Song S.Y., Cho S.H. The Relationship Between Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Patients According to Their Metabolic Syndrome Status. *Korean Circulat. J.* 2011; 41 (2): 76. doi: 10.4070/kcj.2011.41.2.76
 24. Chan J.J., Cupples L.A., Kiel D.P., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Samelson E.J. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. *J. Bone and Mineral. Res.* 2015; 30 (10): 1767–1774. doi: 10.1002/jbmr.2530
 25. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D.W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J. Bone and Mineral. Res.* 2011; 26 (7): 1554–1560. doi: 10.1002/jbmr.389
 26. Tsubaki M., Satou T., Itoh T., Imano M., Yanae M., Kato C., Takagoshi R., Komai M., Nishida S. Bisphosphonate-and statin-induced enhancement of OPG expression and inhibition of CD9, M-CSF, and RANKL expressions via inhibition of the Ras/MEK/ERK pathway and activation of p38MAPK in mouse bone marrow stromal cell line ST2. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 361 (2): 219–231. doi: 10.1016/j.mce.2012.05.002
 27. Puri R., Nicholls S.J., Shao M., Kataoka Y., Uno K., Kapadia S.R., Tuzcu E.M., Nissen S.E. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (13): 1273–1282. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.036
 28. Zhao X.Q., Yuan C., Hatsukami T.S., Frechette E.H., Kang X.J., Maravilla K.R., Brown B.G. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1623–1629. doi: 10.1161/hq1001.098463
 29. Elshazly M.B., Stegman B., Puri R. Regression of coronary atheroma with statin therapy. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2016; 23 (2): 131–137. doi: 10.1097/MED.0000000000000234
 30. Tian J., Gu X., Sun Y., Ban X., Xiao Y., Hu S., Yu B. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: 70. Published 2012 Sep 1. doi: 10.1186/1471-2261-12-70
 31. Hernández J.L., Olmos J.M., Romana G., Llorca J., Martínez J., Castillo J., de Juan J., Pérez-Pajares I., Ruiz S., González-Macías J. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3304–3309. doi: 10.1210/jc.2014-1102
 32. An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., Zou M. 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
 33. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007; 40: 1581–1587. doi: 10.1016/j.bone.2007.02.019
 34. Yue J., Zhang X., Dong B., Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause.* 2010; 17: 1071–1079. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d3e036
 35. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L., Huang H.L., Ye D.Q. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 54: 151–156. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.044

**PREDICTORS OF PROGRESSION OF CORONARY CALCIFICATION
IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

O.L. Barbarash, D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap, O.N. Khryachkova, A.N. Kokov, I.A. Shibanova

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd, 6*

Aim: To assess predictors of progression of coronary artery calcification (CAC) in men with stable coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft surgery (CABG) based on long-term (5 years) follow-up. **Materials and methods.** The prospective study included 111 men who were hospitalized for planned CABG using cardiopulmonary bypass. All patients in the preoperative period underwent the following procedures: color duplex scanning (CDS) of the brachiocephalic arteries (BCA), multi-slice computed tomography (MSCT) coronary angiography to assess the degree of CAC using the Agatston method (calculation of the coronary artery calcium score – CAC) and estimation of femoral neck bone mineral density with the T-score calculation. The vital status of patients was ascertained after 3-5 years of follow-up after CABG, CDS of the BCA and MSCT-coronary angiography were repeated. To identify the most significant clinical and anamnestic risk factors and form a model of predictors of CAC progression, patients were divided into two groups depending on the high increase in CAC score (an increase in the score of more than 100 Agatston units (AU)). **Results.** 16 (14.4 %) out of 111 patients failed to establish contact for the next stage of the study. In 4 (3.6%) cases death was registered (3 – fatal myocardial infarction, 1 – fatal stroke). The CAC progression was assessed in 91 patients (81.9 %). Patients who showed signs of CAC progression comprised a group of 60 (65.9 %) patients; without CAC progression – 31 (34.1 %) patients. The “end points” in the groups were comparable and were detected in 18 cases (19.7 %): recurrent angina in 16 patients ($p = 0.368$), non-fatal myocardial infarction in 1 ($p = 0.162$) and 1 emergency stenting ($p = 0,162$) of the coronary artery that was not subjected to CABG. The five-year risk model for CAC progression included an initial decrease in femoral neck bone mineral density and nonadherence to statins for 5 years after CABG ($p = 0.001$). **Conclusions.** 65.9 % of men with stable CHD showed the signs of CAC progression for 5 years after CABG, according to MSCT. The main predictors were: nonadherence to statins after CABG and initial low femoral neck bone mineral density.

Keywords: coronary artery bypass graft surgery, coronary calcification, prognosis, bone metabolism.

*Статья поступила 30 августа 2020 г.
Принята к печати 1 сентября 2020 г.*