

**Баженова Дарья Анатольевна**

**Взаимосвязь кальцификации сосудов молочной железы, выявленной при цифровой маммографии, с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний**

(14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021 г.

Работа выполнена ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

**Научный руководитель**

- доктор медицинских наук, профессор **Синицын Валентин Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук **Ховрин Валерий Владиславович**, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение рентгенодиагностики и компьютерной томографии, главный научный сотрудник

- доктор медицинских наук **Якобс Ольга Эдмундовна**, Акционерное общество «Ильинская больница», отделение маммологии, ведущий специалист отделения

**Ведущая организация:** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» декабря 2021 г., в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте [www.rncrg.ru](http://www.rncrg.ru).

Автореферат разослан «    » ноября 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы являются двумя важными причинами смертности у женщин и составляют 15% и 11% от всех причин смертности женщин в мире, соответственно [WHO 2018]. В настоящее время международными онкологическими сообществами рекомендовано проводить ежегодный маммографический скрининг рака молочной железы всем женщинам в возрасте 40 лет и старше. Однако, в общей популяции не проводится скрининг ишемической болезни сердца. В последние годы были опубликованы работы, в которых показано, что наличие и тяжесть субклинического атеросклероза коронарных артерий и сердечно-сосудистых заболеваний можно оценивать с помощью анализа маммограмм [Hendriks E.J.E. et al. 2015]. В настоящее время наличие или отсутствие кальцинатов в сосудах молочной железы часто игнорируется рентгенологами.

Хорошо известен риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с кальцинатами в стенках коронарных артерий и аорты. Однако о корреляции выраженности кальцинации артерий других органов с риском сердечно-сосудистых событий известно меньше [Zuin M. et al. 2016].

Кроме того, имеются сообщения что кальцинаты в сосудах молочной железы ассоциируются с артериальной гипертензией, диабетом, дислипидемией и почечной недостаточностью [Iribarren C. et al. 2013].

### **Степень разработанности проблемы**

Одно из первых упоминаний наличия кальцинатов в сосудах молочной железы как маркера высоких значений кальция в коронарных артериях встречается у Matsumura M.E. с соавт. в 2013 году [Matsumura M.E. et al. 2013]. Также было высказано предположение, что так как коронарный кальций сам по себе является маркером сердечно-сосудистого риска, только крупные проспективные исследования могут определять роль кальция в сосудах молочной железы в прогнозировании сердечно-сосудистого риска при бессимптомном течении заболевания.

Согласно ряду литературных данных наличие кальцинатов в сосудах молочной железы является значимым фактором риска для кальциноза коронарных артерий [Mendonça R.M. et al. 2019] и кальциноза стенок аорты [Soylu A.I. et al. 2019]. В работе Ružičić D с соавт. показано, что степень кальцификации сосудов молочной железы

коррелирует с тяжестью ишемической болезни сердца и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия [Ružičić D. et al. 2018].

Kelly с соавт. при обследовании женщин, у которых были жалобы на боли в груди, выявили, что наличие кальцинатов в сосудах молочной железы может быть предиктором сердечно-сосудистых событий [Kelly B.S et al. 2018].

Несмотря на наличие работ, подтверждающих корреляцию кальцинации сосудов молочной железы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [Margolies L. et al. 2016], в исследовании Yalçin Şafak K. с соавт. показано, что наличие кальцинатов в сосудах молочной железы связано с возрастом, паритетом и грудным вскармливанием, но не связано с риском сердечно-сосудистых событий [Yalçin Şafak K. et al. 2016].

Имеющиеся сведения послужили основанием для детального изучения взаимосвязи сосудистых обызвествлений в молочной железе с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Цель исследования**

Изучение значения наличия кальцинатов в сосудах молочной железы как потенциального маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Задачи исследования**

- 1) Оценить частоту выявления кальцинатов в коронарных артериях с помощью КТ сердца у женщин, имеющих обызвествления сосудов молочных желез, визуализируемых при цифровой маммографии, и не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы.
- 2) Проанализировать связь между выявленными при маммографии кальцинатами в сосудах молочной железы с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, имевшимися у пациенток, включенных в исследование.
- 3) Выявить взаимосвязь между наличием кальцинатов в сосудах молочной железы и атеросклерозом коронарных артерий, аорты и других органов мишеней, выявленных с помощью КТ с внутривенным контрастированием, в группе женщин с кардиологическими жалобами.
- 4) Проанализировать наличие связи между значениями коронарного кальциевого индекса с обызвествлением стенки аорты, атеросклеротическими стенозами в сосудах

других органов мишеней (брахиоцефальных артерий, висцеральных ветвей брюшного отдела аорты), визуализированных при КТ-ангиографии, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.

- 5) Оценить взаимосвязь значений коронарного кальциевого индекса, определяемого с помощью КТ-коронарографии, с наличием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определенных с помощью опросника и по данным биохимического анализа крови, у асимптомных женщин и у пациенток с кардиологическими заболеваниями.

### **Научная новизна исследования**

- По результатам работы установлено, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, и в группе женщин с кардиологическими заболеваниями имеет потенциальную прогностическую ценность в выявлении кальцинатов в коронарных артериях среди женщин.
- Определена взаимосвязь между наличием сосудистых обызвествлений молочных желез, выявленных при цифровой маммографии, и кальцинозом висцеральных артерий, визуализированных с помощью КТ.
- Продемонстрирована связь между наличием кальцинатов в сосудах молочных желез, выявленных при цифровой маммографии, и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, возраст, менопауза, ожирение и т.д.) у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, и в группе женщин с кардиологическими заболеваниями.

### **Научно-практическая значимость работы**

Полученные данные о корреляции между визуализацией сосудистых обызвествлений в молочной железе, определяемых с помощью цифровой маммографии, и наличием у женщин кальцинатов в коронарных артериях, выявленных с помощью КТ сердца, позволяют дополнить и расширить имеющиеся сведения о факторах риска у них сердечно-сосудистых событий. В свою очередь визуализация сосудистых обызвествлений в молочной железе предопределяет своевременную настороженность в плане выявления сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

На основании результатов исследования было установлено, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии,

коррелирует как с мультисистемным проявлением атеросклероза у женщин, так и с имеющимися у них факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как возраст, курение, менопауза, ожирение.

По результатам исследования были разработаны рекомендации по стратификации сердечно-сосудистого риска на основании данных цифровой маммографии. Применение данных рекомендаций позволит улучшить своевременную диагностику атеросклероза коронарных артерий и проводить корректную оценку риска сердечно-сосудистых событий у женщин.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Определена связь обызвествленных сосудов в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии, коррелирующая с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, ранее не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Выявлена взаимосвязь обызвествленных сосудов в молочной железе на маммограммах как у женщин, не обследованных со стороны сердечно-сосудистой системы, так и у женщин с кардиологическими заболеваниями с наличием у них кальцинатов в коронарных артериях, в стенке аорты, стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, визуализируемых с помощью КТ.

3. Продемонстрирована статистически значимая связь между значениями кальциевого индекса в коронарных артериях у женщин и такими традиционными факторами риска ССЗ как возраст, индекс массы тела, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. Выявление данной взаимосвязи позволяет считать исследованную выборку женщин репрезентативной и интерполировать данные о взаимосвязи сосудистых обызвествлений в молочной железе с кальцинатами в коронарных артериях на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно осуществил все этапы данного исследования, включая постановку исследовательской задачи, сбор и анализ клинического и диагностического материала, обсуждение и публикацию результатов с последующим внедрением последних в клиническую практику.

## **Внедрение результатов работы**

Протокол диссертационной работы «Взаимосвязь кальцификации сосудов молочной железы, выявленной при цифровой маммографии, с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний» получил одобрение комитета по этике Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (протокол № 7/19 от 16.12.2019 г.).

Результаты выполненного научного исследования внедрены в клиническую практику Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

## **Степень достоверности и обработки результатов работы**

Для проведения исследовательской работы использовано современное технологическое оборудование – цифровой маммограф Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare, компьютерный томограф SOMATOM Drive с технологией Dual Source (две трубки) фирмы Siemens, а также профессиональная станция постобработки изображений. Статистический анализ включал в себя адекватное использование соответствующих программных пакетов (Microsoft Excel 2010 и RStudio, Version 1.2.5042 (© 2009-2020 RStudio, Inc.)).

## **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы были доложены на II Межфакультетской студенческой научно-практической конференции «Life Sciences in the 21st Century: Looking into the Future» (Москва, 2019), "XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021»" (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась 19 апреля 2021 на совместном заседании отделов возраст-ассоциированных заболеваний и лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, кафедры лучевой диагностики и терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

## **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 31 рисунками. Список литературы включает 181 источник, из них 5 отечественных и 176 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Данное исследование является наблюдательным, сбор данных был осуществлен за период с 1 августа 2018 года по 7 октября 2020 года. Для выполнения поставленных задач исследования были отобраны две группы пациенток.

Первая группа включала в себя 123 женщины, направленных врачами-гинекологами или маммологами на рутинную профилактическую маммографию или диагностическую маммографию. Критериями исключения обследованных из группы было: коронарная реваскуляризация (аорто-коронарное и маммарно-коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий) в анамнезе.

Вторая группа включала 21 пациентку, находящихся на стационарном лечении в отделении кардиологии, с диагнозами: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. Критериями исключения из группы также была коронарная реваскуляризация в анамнезе.

Все пациентки первой и второй групп подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования и заполняли анкету, содержащую вопросы о возрасте, росте, весе, менопаузе, паритете (количество родоразрешений в анамнезе), курении, привычных значениях артериального давления, наличии хронических заболеваний (в том числе онкологических), принимаемых лекарственных препаратов, химиотерапии, лучевой терапии, оперативных вмешательствах в анамнезе, регулярных физических упражнениях, семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле  $I=m/h^2$ , где  $I$  – ИМТ, в  $кг/м^2$ ,  $m$  – масса тела в кг,  $h$  – рост в м.

### ***Первый этап исследования***

Обследуемым из первой группы выполнялась цифровая маммография, КТ сердца с ЭКГ синхронизацией без внутривенного контрастирования для оценки кальциевого индекса в коронарных артериях.

Маммография выполнялась на аппарате Senographe Essential фирмы General Electric Healthcare (Бюк, Франция, 2018) в прямой и косой проекциях. Полученные изображения автоматически передавались на радиологическую станцию с программным обеспечением фирмы GE SenoIris1SP2.1. При анализе маммограмм определялось наличие или отсутствие сосудистых кальцинатов в молочных железах в бинарной шкале, как «присутствуют» или «отсутствуют» (табл. 1).

Оценке подвергались только сосудистые кальцинаты, определяемые согласно классификации BI-RADS как имеющие вид параллельных линий или линейных тубулярных структур, непосредственно связанных с кровеносными сосудами (рис. 1). Выявление кальцинатов в молочной железе на маммограммах не зависело от рентгенологической плотности молочных желез.

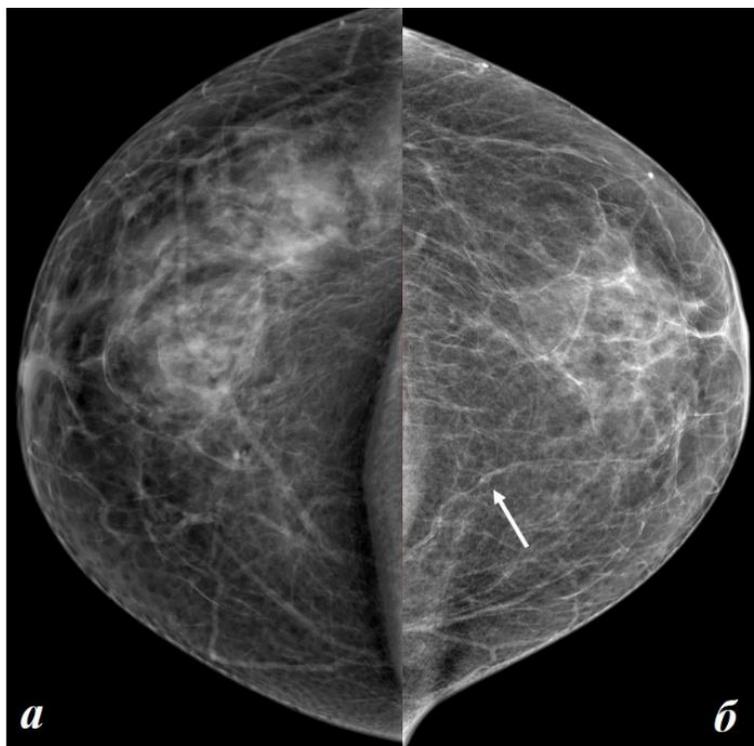


Рисунок 1. А. Пациентка Л., 56 лет, маммограмма правой молочной железы в прямой (СС) проекции, сосудистые кальцинаты не определяются. Б. Пациентка В., 83 года. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Во внутреннем квадранте левой молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции одного сосуда (стрелка), протяженностью около 0,8 см.

Таблица 1. Распределение пациенток по наличию сосудистых кальцинатов в молочных железах.

Группы, по наличию кальцинатов в сосудах молочной железы	Количество пациенток
«присутствуют»	46
«отсутствуют»	77

КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией выполнялась обследуемым в проспективном режиме на аппарате «SOMATOM Drive» фирмы Siemens (Эрланген, Германия, 2019) в положении лежа на спине с заведенными и скрещенными за головой руками. Кальциевый индекс (КИ) рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20, Германия (рис. 2). Оценивались как абсолютные значения, так и процентное распределение показателя кальция, скорректированное по возрасту, полу и расе, которое рассчитывалось при помощи онлайн калькулятора MESA. Все женщины были европеоидной расы.

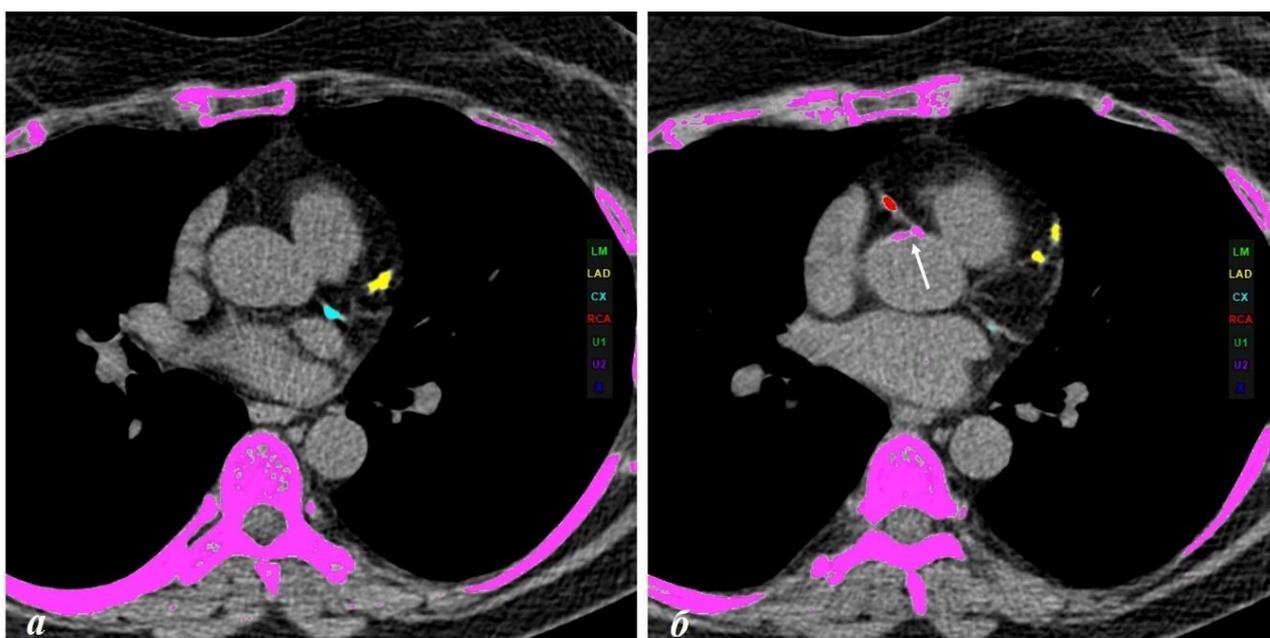


Рисунок 2. Пациентка Ф, 65 лет. МСКТ сердца, определение коронарного индекса с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Кальцинаты в огибающей артерии выделены голубым цветом (а), в передней межжелудочковой артерии – желтым (а, б), в правой коронарной артерии – красным (б). Также визуализируются кальцинаты фиброзного кольца аортального клапана – розовым цветом (стрелка, б).

Кальцинаты в стенке аорты также оценивались в бинарной шкале как «присутствуют» или «отсутствуют» на КТ-изображениях (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациенток по наличию кальциатов в стенке аорты.

Группы, по наличию кальциатов в стенке аорты	Количество пациенток
«присутствуют»	50
«отсутствуют»	73

Препараты, указанные пациентками в анкете, относятся к разнообразным фармакологическим группам. Также отсутствуют рентгенологические данные (цифровые маммограммы и архив КТ сердца) до начала приема препаратов для сравнения в динамике. Указанные причины затрудняют оценку влияния конкретных препаратов или групп препаратов на наличие кальциатов в сосудах молочной железы или коронарных артериях. Ввиду малого количества случаев следующая информация, полученная из данных анкет, которые заполняли обследуемые, была исключена из критериев оценки: инфаркт миокарда в анамнезе, онкологические заболевания, химиотерапия.

### ***Второй этап исследования***

На втором этапе исследования пациенткам второй группы выполнялась КТ-коронарография с ЭКГ-синхронизацией и внутривенным контрастированием препаратом Омнипак с концентрацией йода 350 мг/мл со скоростью 4-5 мл/сек посредством автоматического инжектора Stellant (Medrad). Сканирование дополнялось исследованием брюшной аорты и ее ветвей в режиме Flash, время сканирования составляло 1,4-3 секунды, область сканирования включала расстояние от верхушки сердца до бедренных артерий; без дополнительного введения контрастного препарата.

Анализ КТ-коронарографии женщин второй группы на наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и вызванных ими стенозов проводился с помощью приложения “Cardiac” на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 (Германия) (рис. 3).

Стенозы в коронарных артериях оценивались согласно шкале, в баллах: 0 – нет, 1 – до 50%, 2 – больше 50%, 3 – окклюзия по крайней мере в одном сосуде. У пяти пациенток стенозы в коронарных артериях не определялись. Стенозы до 50% визуализировались в тринадцати случаях, более 50% – в двух. У одной пациентки была отмечена окклюзия коронарной артерии.

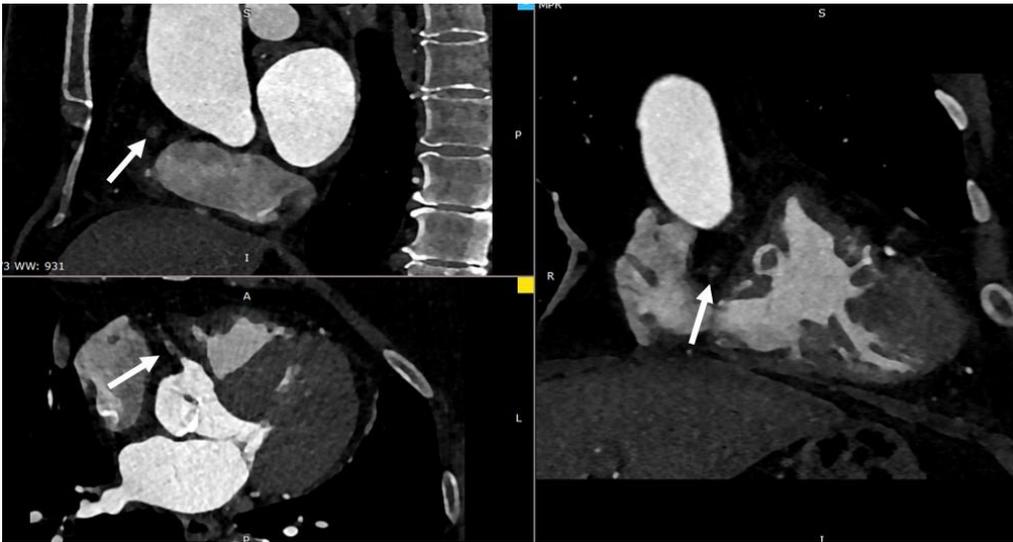


Рисунок 3. Пациентка Б., 74 года. КТ-коронарография, мультипланарная реконструкция, проксимальная окклюзия правой коронарной артерии (стрелки).

При анализе брюшной аорты и ее ветвей на рабочей станции SYNGOVIA.VB20 в сосудистом режиме оценивалось наличие стенозов в одной и более ветвях брюшной аорты (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, почечные артерии) (рис. 4). Был введен обобщенный параметр оценки стенозов: 0 – нет, 1 – в одном сосуде, 2 > поражение более 1 сосуда. У восьми пациенток не было стенозов ни в одном из висцеральных сосудов брюшной аорты. Стеноз в одной висцеральной артерии был выявлен в семи наблюдениях, а поражение более 1 сосуда отмечалось у шести обследованных.



Рисунок 4. Пациентка А., 86 лет. Кальцинированная атеросклеротическая бляшка в устье левой почечной артерии, приводящая к стенозу сосуда более 50% (стрелки). Также была выявлена большая опухоль печени (\*), асцит (\*\*).

Кальцинированные бляшки в стенках грудной и брюшной аорты также оценивались в бинарной шкале, в баллах, как «присутствуют» или «отсутствуют» на КТ-изображениях: у восемнадцати пациенток атеросклеротические кальцинированные бляшки «присутствовали», у трех – «отсутствовали».

Стенозы брахиоцефальных артерий определялись с помощью УЗДГ. Было обнаружено, что десять пациенток с атеросклерозом брахиоцефальных артерий имели стенозы менее 50%. У женщин второй группы был проанализирован липидный профиль (холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) и показатель глюкозы в крови натощак.

### ***Методы статистического анализа***

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и RStudio, Version 1.2.5042 (© 2009-2020 RStudio, Inc.) с использованием W-теста Шапиро – Уилка, функции boxplot, корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения критериев (кальциноз сосудов молочных желез и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний) попарно, при ненормальном распределении, использовался W-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Выявленные результаты считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$  и статистически высокосignificantными при  $p < 0,001$ .

Для оценки эффективности диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

Чувствительность =  $a$  разделенное на  $(a+c)$

Специфичность =  $d$  разделенное на  $(b+d)$

Прогностичность положительного результата =  $a$  разделенное на  $(a+b)$

Прогностичность отрицательного результата =  $d$  разделенное на  $(c+d)$ , где

а. При наличии кальцинатов в сосудах молочной железы и кальциноза коронарных артерий – эти случаи расценивались как истинно положительные

б. В случаях отсутствия кальциноза коронарных артерий, но наличия кальцинатов в сосудах молочной железы – как ложно положительные.

с. В случаях наличия кальциноза коронарных артерий, но отсутствия кальцинатов в сосудах молочной железы – как ложно отрицательные.

d. Случаи, когда кальцинаты в сосудах молочной железы и коронарных артериях отсутствовали, расценивались как истинно отрицательные.

Зависимой переменной во всех случаях являлся качественный критерий наличия сосудистых кальцинатов молочных желез

## Результаты работы

### *Результаты первого этапа исследования*

На первом этапе было обследовано 123 пациентки, в возрасте от 38 до 83 лет, средний возраст составил  $61 \text{ год} \pm 10,5$ .

Пациентки первой группы были разделены на группы с различным содержанием кальцинатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий (рис. 5).

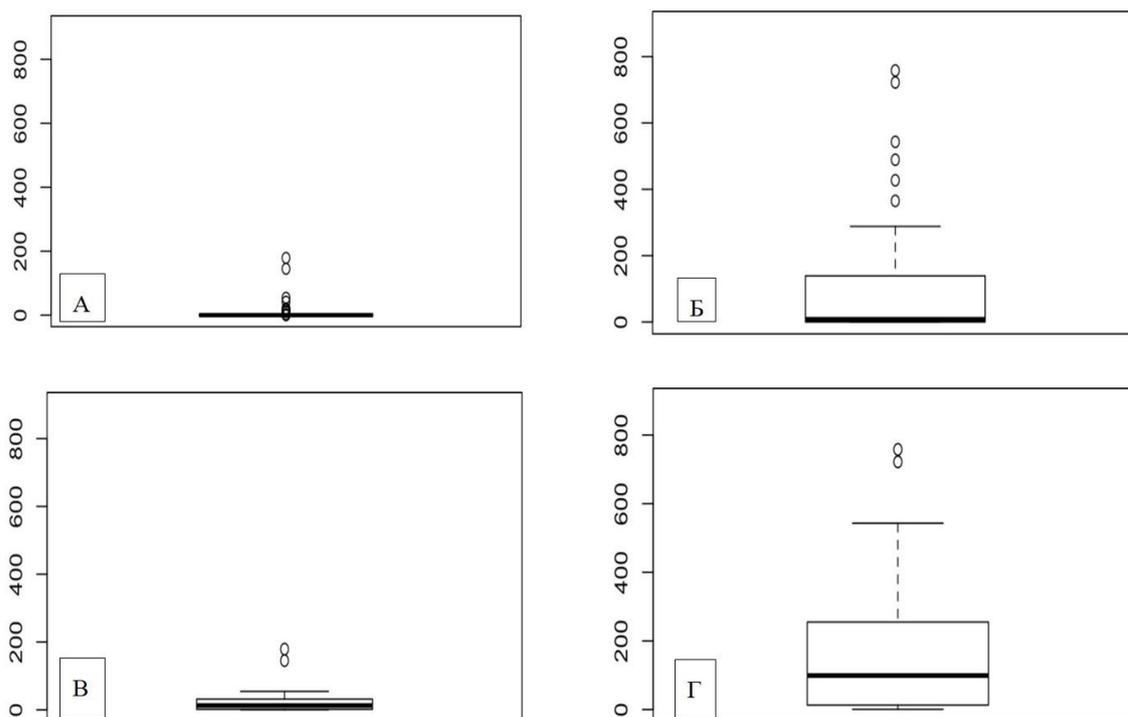


Рисунок 5. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальцинатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, значения КИ только не нулевые, медиана КИ – близко к 0. Г – кальций в сосудах молочной железы имеется, значения КИ только не нулевые, медиана КИ составляет 8,25.

Для оценки эффективности определения кальция в сосудах молочной железы при выполнении маммографии, как предиктора наличия кальциноза коронарных артерий (табл. 3), вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

Таблица 3. Группы пациенток с различным количеством кальция в сосудах молочной железы и коронарных артериях.

Группы	Кальций в сосудах молочной железы	Кальций в коронарных артериях	Количество
a.	+	+	28
b.	+	-	18
c.	-	+	16
d.	-	-	61

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) = 28/(28+16)=63,6\%$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) = 61/(18+61)=77,2\%$$

$$\text{Прогностичность положительного результата} = a / (a+b) = 28/(28+18)=60,87\%$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата} = d / (c+d) = 61/(16+61)=79,22\%$$

Анализ маммограмм на наличие сосудистых кальцинатов потенциально возможно использовать в качестве предиктора наличия кальциноза коронарных артерий.

Вероятность выявления кальцинатов в коронарных артериях при условии, что сосудистые кальцинаты в молочной железе определяются:  $28 / (28 + 18) = 0.6087$ . Таким образом, выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе повышает выявление кальцинатов в коронарных артериях в 2,93 раза ( $0.6087 / 0.2078$ ).

Применение W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни показало взаимосвязь между наличием сосудистых обызвествлений в молочной железе и 1) кальциевым индексом в коронарных артериях ( $p = 9.1 \times 10^{-7}$ ), 2) кальцинозом в стенке аорты ( $p = 0.005$ ), 3) возрастом ( $p = 0.003$ ) и, соответственно, 4) продолжительностью менопаузы ( $p = 0.0003$ ).

Обратная связь выявлена между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и регулярными физическими упражнениями. Для выявления репрезентативности выборки была проанализирована связь КИ с другими факторами риска ССЗ. На первом этапе исследования была обнаружена статистически значимая связь между кальциевым индексом и 1) кальцинозом стенки аорты ( $p = 7.65 \times 10^{-8}$ ), 2) возрастом ( $p = 0.009$ ) и, соответственно, 3) продолжительностью менопаузы ( $2.708 \times 10^{-8}$ ), 4) ИМТ ( $p = 0.018$ ), 5) гиперхолестеринемией ( $p = 0.007$ ), 6) атеросклерозом брахиоцефальных артерий ( $p =$

0.008), 7) артериальной гипертензией ( $p = 0.0002$ ). Обратная связь отмечалась между КИ и регулярными физическими упражнениями ( $p = 0.014$ ).

### ***Результаты второго этапа исследования***

Во вторую группу была включена 21 пациентка, в возрасте от 44 лет до 89 лет, средний возраст составил  $70 \text{ лет} \pm 10,2$ .

Пациентки были разделены на группы с различным содержанием кальциатов в сосудах молочной железы и коронарных артерий (рис. 6).

Таким образом, по данным группы сравнения подтверждается гипотеза, что наличие кальция в сосудах молочной железы связано с более частым выявлением кальция в коронарных артериях и более высоким уровнем КИ.

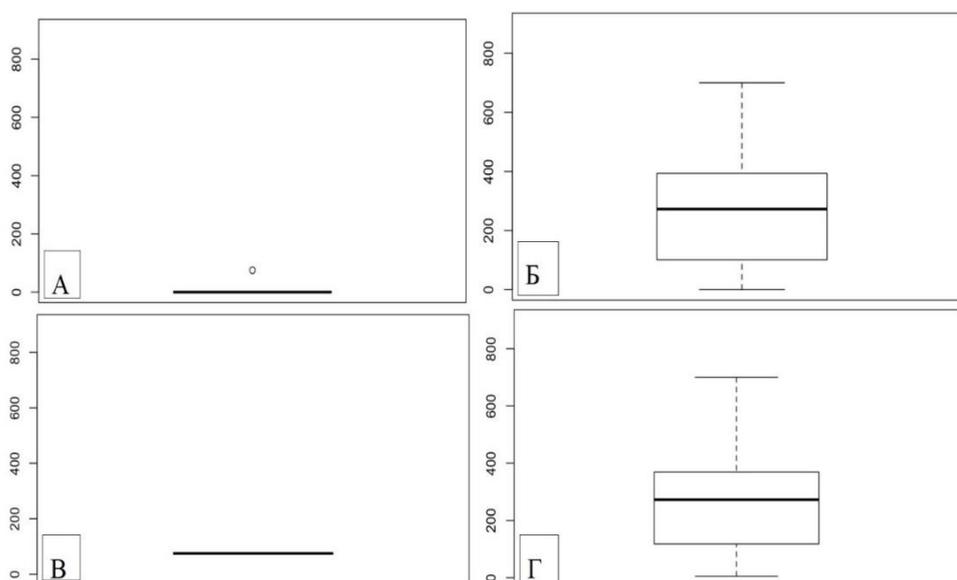


Рисунок 6. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальциатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, значения КИ только не нулевые, медиана КИ – 75. Г – кальций в сосудах молочной железы имеется, значения КИ только не нулевые, медиана КИ составляет 272,5.

Для оценки эффективности определения кальция в сосудах молочной железы при выполнении маммографии, как предиктора наличия кальциноза коронарных артерий, вычисляли чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата.

a. У пятнадцати пациенток имелись кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий («истинно положительные»)

b. У одной женщины не определялся кальциноз коронарных артерий, но имелись кальцинаты в сосудах молочной железы («ложно положительные»)

c. В одном случае имелся кальциноз коронарных артерий, но не выявлялись кальцинаты в сосудах молочной железы («ложно отрицательные»)

d. У четырех обследованных не выявлялись кальцинаты в сосудах молочной железы и кальциноз коронарных артерий («истинно отрицательные»)

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) = 15/(15+1)=93,75\%$$

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) = 4/(1+4)=80\%$$

$$\text{Прогностичность положительного результата} = a / (a+b) = 15/(15+1)=93,75\%$$

$$\text{Прогностичность отрицательного результата} = d / (c+d) = 4/(1+4)=80\%$$

Следовательно, по данным, полученным в группе сравнения, подтверждается предположение, что выявление сосудистых кальцинатов на маммограммах можно использовать в качестве предиктора наличия кальциноза коронарных артерий.

На первом этапе исследования были выявлены статистически значимые различия в нескольких факторах риска ССЗ (сосудистые обызвествления в молочной железе и возраст, менопауза, ИМТ, регулярные физические упражнения). На втором этапе работы оценивались различия между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и данными факторами риска ССЗ, а также вновь введенными показателями липидного профиля, глюкозой.

При статистической обработке с помощью W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни данных, полученных на втором этапе исследования, была выявлена статистически значимая связь между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и кальциевым индексом ( $p = 0,0028$ ), кальцинозом в стенке грудной аорты ( $p = 0,035$ ), стенозами коронарных артерий ( $p = 0,040$ ), стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ( $p = 0,037$ ). Эти результаты подтверждают общность развития атеросклероза в сосудах молочной железы и мультисистемного атеросклероза.

Применение W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни для сравнения критериев попарно не выявило взаимосвязи между наличием сосудистых кальцинатов в молочной

железе и возрастом ( $p = 0,48$ ). Данное различие в группах связано, скорее всего, с их неоднородностью по возрастным значениям: если во второй группе пациенток кардиологического стационара в основном преобладали женщины старше 50 лет (средний возраст 70 лет), то в первой группе бессимптомных пациенток отмечено более равномерное распределение женщин по возрасту (средний возраст 61 год), и пороговым значением для деления на подгруппы сравнения был выбран возраст 50 лет.

При анализе полученных результатов значимых различий между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и показателями липидного профиля и глюкозы не выявлено. Отсутствие данной взаимосвязи возможно объясняется тем, что обследованные с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом принимали соответствующие лекарственные препараты, прием которых они отмечали в анкете.

По аналогии с первым этапом исследования на втором этапе для оценки репрезентативности выборки была проанализирована связь КИ с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом была обнаружена статистически значимая связь между кальциевым индексом и кальцинозом стенки грудной и брюшной аорты ( $p < 0,05$ ) или стенозами висцеральных ветвей брюшной аорты ( $p < 0,001$ ). Данный результат можно расценивать как показатель мультисистемного проявления атеросклероза и общего патогенеза поражения интимы стенки в артериях различных органов.

При сравнении критериев липидного профиля с сосудистыми кальцинатами в молочной железе не выявлено взаимосвязи между КИ и значениями холестерина ( $p = 1$ ), ЛПНП ( $p = 0,86$ ), ЛПВП ( $p = 0,45$ ), триглицеридов ( $p = 1$ ). Также статистически значимой связи не прослеживалось между КИ и показателями глюкозы ( $p = 0,21$ ). Возможное объяснение этого факта связано с тем, что пациенткам проводилась терапия от гиперхолестеринемии и сахарного диабета и поэтому многие значения липидного профиля и глюкозы близки к референсным.

### ***Обсуждение результатов***

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к социально-значимым заболеваниям и являются одной из основных причин смертности среди женщин. Отсутствие эффективных и унифицированных методов скрининга препятствует уменьшению как заболеваемости и распространенности ССЗ, так и смертности от них. Наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе может стать одним из доступных инструментов стратификации риска этой патологии. В данной работе, в унисон с опубликованными зарубежными

исследованиями, предполагается наличие возможной корреляции между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и факторами риска ССЗ, в частности атеросклероза коронарных артерий, выявляемого с помощью КТ-коронарографии.

Согласно данным литературы, распространенность сосудистых кальцинатов в молочной железе значительно зависит от расы и этнической принадлежности обследованных [Reddy J. et al. 2005]. В настоящей работе все женщины были европеоидной расы. Одно перекрестное исследование 1905 женщин показало, что распространенность сосудистых кальцинатов в молочной железе была самой высокой среди латиноамериканцев (35%), далее среди афроамериканцев (25%), европеоидов (24%) и азиатов (7%) [Reddy J. et al. 2005]. Данное распределение отличалось от расовых различий распространенности коронарного кальциноза у женщин, обследованных в рамках MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis): представители европеоидной расы (45%), китайцы (43%), афроамериканцы (37%) и латиноамериканцы (35%). Описанные различия могут отражать недостаточную изученность популяций [Hecht H.S. 2015].

В настоящем исследовании не отмечено достоверной связи между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе с выявленной артериальной гипертензией, ожирением, гиперлипидемией или семейным анамнезом ССЗ [Mostafavi L. et al. 2015], что совпадает с данными опубликованной литературы.

Распространенность выявляемых сосудистых кальцинатов в молочной железе со временем увеличилась благодаря техническим усовершенствованиям в маммографии, а также более широкому охвату женщин скрининговыми программами. По последним оценкам, 12,7% женщин, проходящих скрининговую маммографию, имели различную степень выраженности обызвествлений в молочной железе [Hendriks E.J.E. et al. 2015]. Возраст всегда являлся важным фактором выявления сосудистых кальцинатов в молочной железе; сосудистые кальцинаты в молочной железе определялись примерно у 10% женщин в возрасте от сорока лет и примерно у 50% женщин в возрасте от восьмидесяти лет [Hendriks E.J.E. et al. 2015]. Указанные литературные данные согласуются с результатами, полученными на первом этапе настоящего исследования; так нами установлена статистически значимая связь между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и возрастом пациенток и, соответственно, продолжительностью менопаузы.

В различных исследованиях, в том числе проспективных, продемонстрирована статистически значимая связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и

ССЗ, независимо от других известных факторов риска этой патологии. Данные исследования с положительным результатом [Chadashvili T. et al. 2016, Jiang X. et al. 2015, Margolies L. et al. 2016, Rafeh N.A. et al. 2012] превосходят по количеству исследований несколько более мелких работ [Penugonda N. et al. 2010, Sedighi N. et al. 2011], которые не продемонстрировали выявленной значимой связи. Некоторые различия в полученных результатах могут быть связаны с вариациями в способах определения первичного исхода ССЗ, такими как клиническая оценка пациента, методы определения кальциноза коронарных артерий при КТ и инвазивной ангиографии [Bui Q.M. et al. 2019]. Для оценки подобной связи требуется проведение продольного мультицентрового исследования, что представляет научный и практический интерес.

В нашей работе, для выявления взаимосвязи между сосудистыми обызвествлениями в молочной железе и кальцинатами в коронарных артериях, были обследованы 144 женщины. Большинство научных работ, изучающих взаимосвязь сосудистых кальцинатов в молочной железе и кальциноза коронарных артерий, проводились на небольших выборках пациенток ( $n = 100-200$ ), за исключением одного поперечного исследования, в котором участвовали 2100 пациентов [Yoon Y.E. et al. 2019]. Шесть исследований выявили положительную связь между сосудистыми кальцинатами в молочной железе и кальцинозом коронарных артерий [Newallo D. et al. 2015, Matsumura M.E. et al. 2013, Maas A.H.E.M. et al. 2007, Margolies L. et al. 2016, Chadashvili T. et al. 2016, Yoon Y.E. et al. 2019], в то время как в одной работе не установлено никакой связи [Abedi M. et al. 2014]. В настоящем исследовании отчетливо прослеживалась статистически значимая связь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и кальцинозом коронарных артерий.

По нашему мнению, выявление сосудистых кальцинатов на маммограммах и указание на их наличие в протоколе может помочь в персонафицированном подходе для стратификации риска ССЗ без использования дополнительных методов, требующих облучения или финансовых затрат. Выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе может помочь пациентке и лечащему врачу обозначить тактику более активного выявления в каждом конкретном случае других факторов риска ССЗ и определить план дальнейшего лечения.

Хотя составление протоколов маммографии должно быть относительно простым, существует ряд вопросов, связанных с тем как лучше всего определять сосудистые

кальцинаты в молочной железе для проведения дальнейшего обследования и лечения этой категории женщин.

Должно ли наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе приводить к дальнейшей стратификации риска, включая дополнительные лабораторные исследования (например, определение липопротеинов) или методы визуализации (например, КТ-коронарография или функциональные пробы)?

Существует ли какой-то пороговый уровень обызвествлений в молочной железе, выше которого такое изменение оценки риска становится более обоснованным, или только наличие / отсутствие сосудистых кальцинатов в молочной железе является наиболее значимым фактором?

Формальные рекомендации по оптимальной тактике обследования и лечения были бы преждевременными, однако включение факта наличия сосудистых кальцинатов в молочной железе в протокол заключения предоставит клиницистам новый инструмент в дополнение к стандартным методам оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. По крайней мере, можно говорить о том, что определение кальцинатов в сосудах молочной железы должно инициировать персонализированный подход лечащего врача к пациентке, включающий изменение образа жизни и методов лечения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рассмотрении вопроса о направлении к кардиологу для оценки риска ССЗ. В социуме, где нередко нормой общественного поведения является несоблюдение режима лечения, выявление сосудистых кальцинатов в молочной железе может дать пациентам дополнительную мотивацию для наблюдения у врача и активного участия в лечении. Доказательством этому являются опубликованные исследования, показывающие, что наличие конкретных проявлений ишемической болезни сердца, таких как атеросклероз коронарных артерий, повышает приверженность пациентов к медикаментозной терапии и изменению образа жизни [Kalia N.K. et al, 2006, Rozanski A. et al. 2011].

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие сосудистых обызвествлений в молочной железе, выявленных при цифровой маммографии, требует повышенного внимания врача в определении с помощью КТ кальциноза коронарных артерий и потенциально может служить маркером сердечно-сосудистых заболеваний.

## Выводы

- 1) Выявление кальцинатов в сосудах молочных желез при цифровой маммографии у женщин повышает в 2,9 раз вероятность наличия у них коронарного кальциноза (прямого маркера коронарного атеросклероза), определяемого с помощью КТ сердца.
- 2) Имеется статистически значимая прямая связь у асимптомных женщин между кальцинозом сосудов молочной железы и частью традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст ( $p\text{-value} < 0,001$ ), продолжительность менопаузы ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Отмечена обратная связь между наличием сосудистых кальцинатов в молочной железе и регулярностью выполнения физических упражнений ( $p\text{-value} < 0,05$ ).
- 3) Наличие кальцинатов в сосудах молочной железы у пациенток с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) достоверно коррелирует с атеросклерозом коронарных артерий ( $p\text{-value} < 0,05$ ) и аорты ( $p\text{-value} < 0,05$ ) по данным КТ.
- 4) Выявлена статистически значимая связь между кальциевым индексом в коронарных артериях и кальцинозом стенки аорты ( $p\text{-value} < 0,001$ ), стенозами висцеральных ветвей брюшного отдела аорты ( $p\text{-value} < 0,001$ ), атеросклерозом брахиоцефальных артерий ( $p\text{-value} < 0,05$ ) у женщин, проходящих цифровую маммографию при профилактических осмотрах с возраста 40 лет и старше или по показаниям маммолога, а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).
- 5) Статистически значимая связь наблюдалась между значениями коронарного кальциевого индекса и возрастом женщин ( $p\text{-value} < 0,05$ ), индексом массы тела ( $p\text{-value} < 0,05$ ), гиперхолестеринемией ( $p\text{-value} < 0,05$ ), артериальной гипертензией ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Обратная связь отмечена между кальциевым индексом и регулярными физическими упражнениями ( $p\text{-value} < 0,05$ ) в группе женщин, которым выполнена цифровая маммография (в качестве как профилактического осмотра с возраста 40 лет и старше, так и по показаниям маммолога), а также у женщин с кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия).

## Практические рекомендации

В настоящее время наличие сосудистых кальцинатов на маммограммах, не выделяется врачами-рентгенологами в протоколах исследования, так как их относят к типично доброкачественным кальцинатам, не играющими роли в раннем выявлении рака молочной железы. Однако, согласно результатам данной работы, наличие сосудистых обызвествлений в молочных железах при цифровой маммографии повышает вероятность коронарного кальциноза в 2,9 раз.

При отсутствии сосудистых кальцинатов в молочной железе категория оценки BI-RADS выставляется в соответствии с наличием каких-либо патологических изменений в молочной железе, таких как образования, макро- и микрокальцинаты, не связанные с артериями, участки перестройки структуры и т.д. Заключение протокола и рекомендации основывается на категории оценки BI-RADS, без дополнительных рекомендаций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наличие сосудистых кальцинатов в молочной железе, как любых других кальцинатов, относящихся к доброкачественным, позволяет, при отсутствии других патологических изменений, выставить категорию оценки BI-RADS-2. В основе заключения протокола и рекомендаций также должна быть категория оценки BI-RADS. Возможная оптимизация алгоритма обследования женщин, у которых при цифровой маммографии были выявлены кальцинаты в сосудах молочной железы, должна включать, по согласованию с пациенткой, рекомендацию консультации терапевта и, в дальнейшем, возможное назначение дополнительных обследований по диагностике органов сердечно-сосудистой системы.

Выявление кальцинатов в сосудах молочной железы не исключает стандартную стратификацию риска ССЗ. У женщин с кальцинатами в сосудах молочной железы, но с невысоким риском, можно использовать дополнительные инструменты оценки риска ССЗ, такие как КИ в коронарных артериях. Таким образом, кальцинаты в сосудах молочной железы, как потенциальный инструмент скрининга, будут использоваться для выявления практически здоровых женщин, потенциально подверженных повышенному риску ССЗ. Независимо от используемой стратегии оценки риска, обнаружение кальцинатов в сосудах молочной железы должно привести к рекомендациям по изменению образа жизни.

Таким образом, в протоколе маммографии сосудистые кальцинаты молочных желез должны быть указаны как возможный маркер ССЗ. В свою очередь врачи клинических

специальностей, при наличии этих указаний, должны обсуждать с пациенткой возможности проведения дополнительных методов диагностики ССЗ и модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение), рекомендации по изменению образа жизни (диета, физические упражнения и т.д.).

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Баженова Д.А., Пучкова О.С., Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Оценка сосудистых кальцинатов молочной железы как предиктора кальциноза коронарных артерий. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. – Т. 102, № 3. – С. 196-202.
2. Баженова Д.А., Пучкова О.С., Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Современное представление о корреляции сосудистых кальцинатов молочной железы с кальцинатами в коронарных артериях. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. – Т. 102, № 2. – С. 134-144.
3. Баженова Д.А., Пучкова О.С., Мершина Е.А., Ларина О.М., Лисицкая М.В., Петрайкин Ф.А., Дячук Л.И., Каранадзе Н.А., Арутюнова Я.Э., Сеницын В.Е. Сосудистые обызвествления в молочной железе, выявленные при профилактической маммографии, как маркер сердечно-сосудистых заболеваний. // Вестник Российского Научного Центра Рентгенорадиологии. 2021. – Т. 2. – С. 90-112.

#### **Список сокращений и условных обозначений**

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КИ – кальциевый индекс в коронарных артериях  
КТ – компьютерная томография  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) – система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы)  
GE – General Electric  
MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) – Мультиэтническое исследование атеросклероза