

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.

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 вмешательств 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.

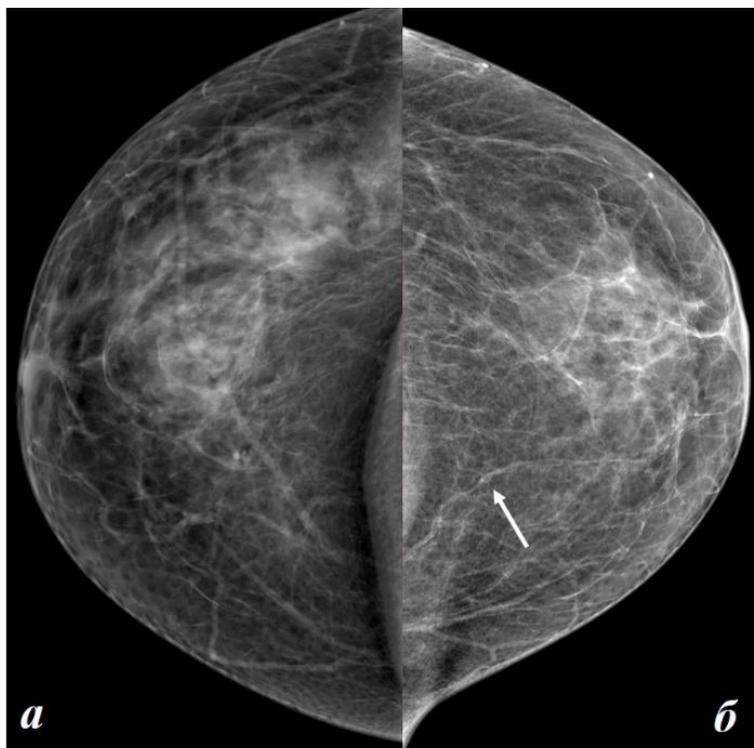


Рисунок 1. А. Пациентка Л., 56 лет, маммограмма правой молочной железы в прямой (СС) проекции, сосудистые кальцинаты не определяются. Б. Пациентка В., 83 года. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Во внутреннем квадранте левой молочной железы визуализируются сосудистые кальцинаты, в проекции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

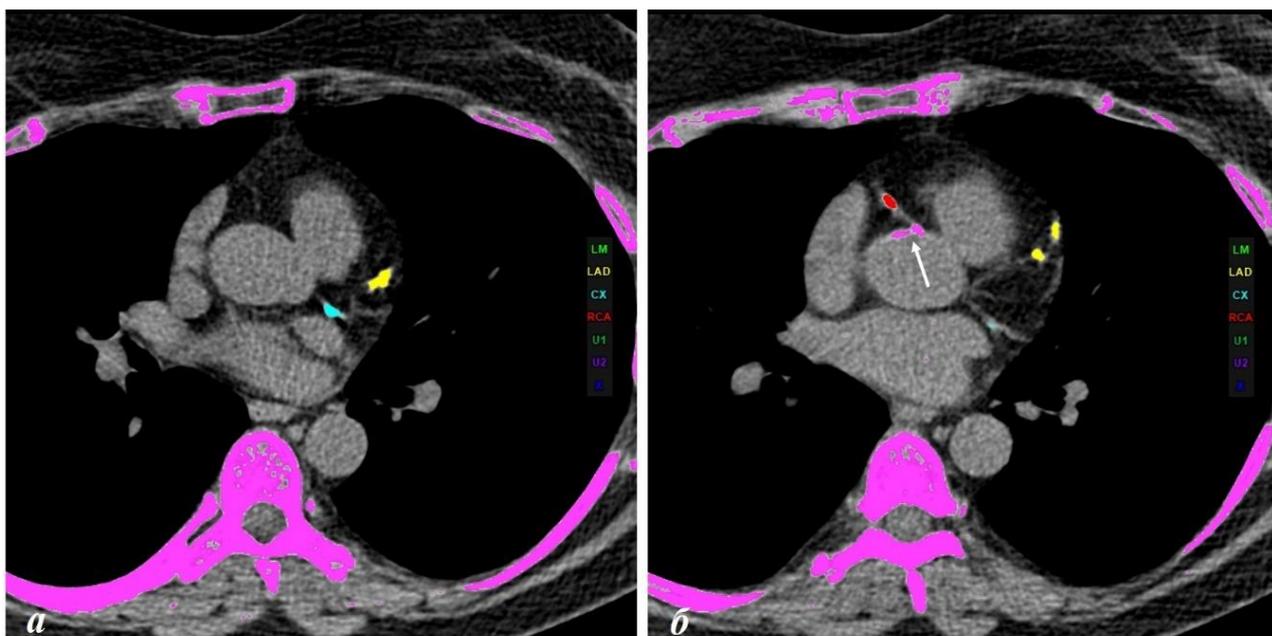


Рисунок 2. Пациентка Ф, 65 лет. МСКТ сердца, определение коронарного индекса с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции SYNGOVIA. Кальцинаты в огибающей артерии выделены голубым цветом (а), в передней межжелудочковой артерии – желтым (а, б), в правой коронарной артерии – красным (б). Также визуализируются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

Группы, по наличию кальцинатов 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 кальцинатов 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.

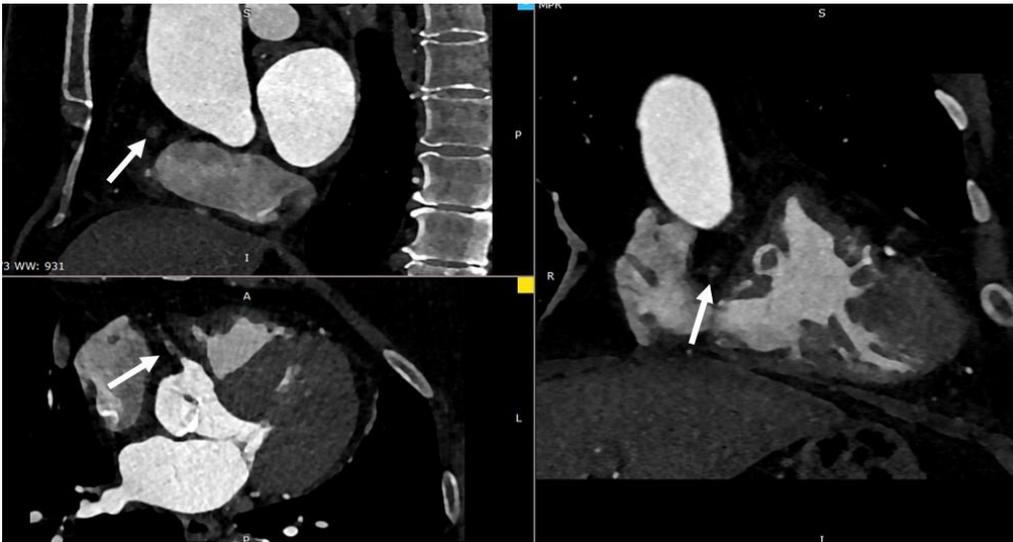


Рисунок 3. Пациентка Б., 74 года. КТ-коронарография, мультипланарная реконструкция, проксимальная окклюзия правой коронарной артерии (стрелки).

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 высокосignимыми 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).

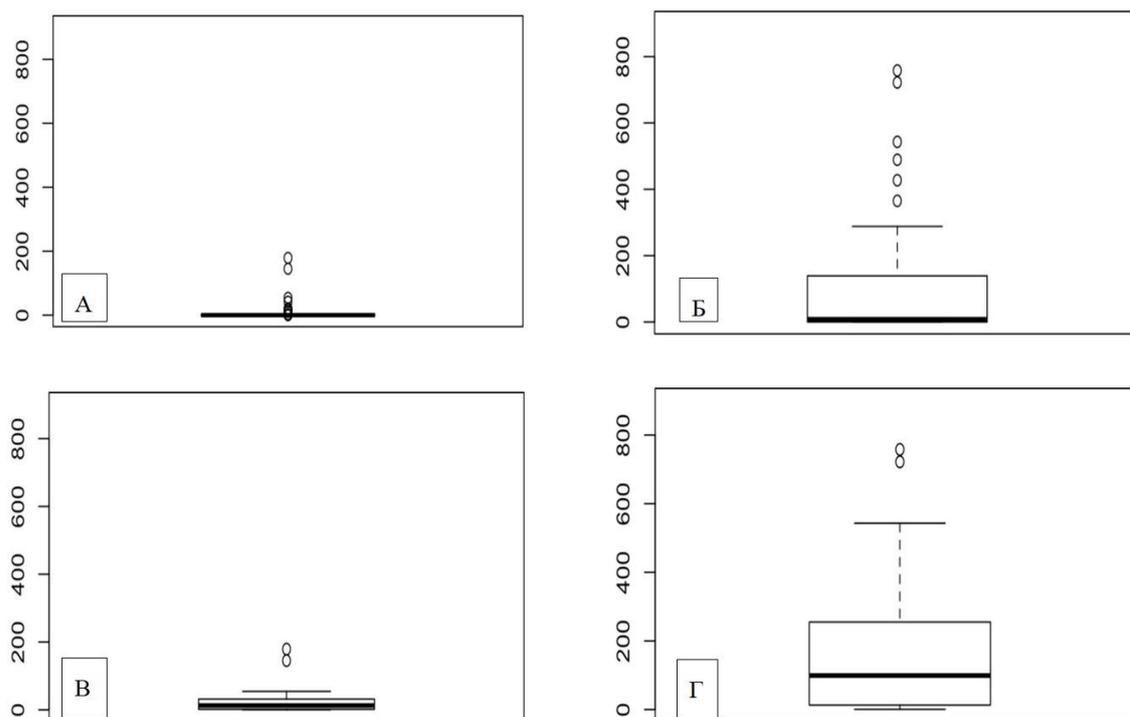


Рисунок 5. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальцинатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, 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 (2.708×10^{-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.

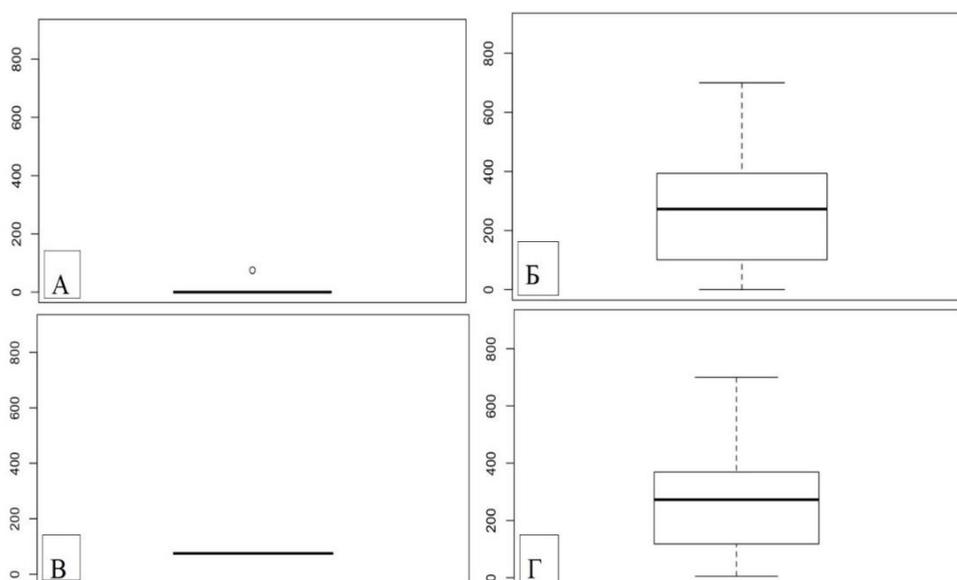


Рисунок 6. Распределение КИ в зависимости от наличия или отсутствия кальциатов в сосудах молочной железы. По оси Y – КИ. А – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, медиана КИ – 0. Б – кальций в сосудах молочной железы имеется, медиана КИ – 0. В – кальций в сосудах молочной железы отсутствует, 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 кальциатов 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 кальциатов в молочной железе является наиболее значимым фактором?

Формальные рекомендации по оптимальной тактике обследования и лечения были бы преждевременными, однако включение факта наличия сосудистых кальциатов 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 кальциатов 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 кальциатов 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