

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

На правах рукописи

МАСЕНКО
ВЛАДИСЛАВА ЛЕОНИДОВНА

ДИАГНОСТИКА И СВЯЗЬ КОРОНАРНОГО И КАРОТИДНОГО КАЛЬЦИНОЗА И
ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Семенов Станислав Евгеньевич

Кемерово
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Современный взгляд на атерокальциноз, остеопенический синдром и их взаимное влияние	14
1.2 Сахарный диабет, как независимый фактор риска при атеросклерозе и остеопорозе	21
1.3 Современные лучевые методы изучения кальциноза сосудистого русла	25
1.4 Современные методы изучения плотности костной ткани	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика пациентов	36
2.2 Методы исследования	40
2.2.1 Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий.....	40
2.2.2 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.....	41
2.2.3 Количественная оценка кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии	42
2.2.4 Количественная оценка кальциноза брахиоцефальных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии	43
2.2.5 Определение рентгеновской плотности кальциевых депозитов коронарных и каротидных артерий по данным МСКТ	47
2.3 Статистические методы	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1 Сравнительный анализ кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных с МФА с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена	50
3.2 Показатель эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек коронарных и каротидных артерий	59

3.3 Показатели минеральной плотности костной ткани	63
3.4 Оценка взаимосвязи атерокальциноза коронарных и каротидных артерий и минеральной плотности костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 65	
3.5 Прогностическое моделирование наличия остеопенического синдрома у пациентов с кальцинозом коронарных и каротидных артерий	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116
ПРИЛОЖЕНИЕ	144

Актуальность темы исследования

Безусловно, сердечно-сосудистые заболевания были и остаются в тройке лидеров заболеваний по смертности и инвалидизации пациентов как в России, так и во всем мире [6, 20]. Основой большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз [1].

Атеросклеротическое поражение сосудов носит распространенный характер и чаще всего поражает несколько сосудистых бассейнов [4]. В исследованиях последнего десятилетия поражение такого характера заменено термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) [4, 5]. Изменения сосудистой стенки при атеросклерозе включают комплекс изменений с образованием атеросклеротической бляшки. Патогенез и формирование атеросклеротической бляшки изучены в достаточной мере, немало исследований посвящено структуре и составу атеросклеротических бляшек [27, 176, 233]. Стоит отметить, что на протяжении долгого времени ученые рассматривали мягкотканый компонент атеросклеротической бляшки как потенциально «опасный» [127, 134, 144, 220]. Но в последнее время в исследованиях наметился явный перевес в сторону кальцинированного компонента атеросклеротических субстратов [251].

Данные относительно прочности и устойчивости кальцинированных бляшек к разрывам весьма противоречивы [35]. А существующие методы диагностики не способны в полной мере оценить структуру, плотность и характер распределения кальция внутри бляшки [250].

Многочисленные исследования подтверждают связь атерокальциноза и остеогенеза на патогенетическом уровне, но вопрос о взаимном влиянии атеросклероза и остеопороза до сих пор остается спорным [73, 137, 143, 149, 212, 231]. Между тем, остеопороз является не менее важной, чем сердечно-сосудистые

заболевания, причиной ухудшения качества жизни пациентов. После перелома шейки бедра треть пациентов не возвращается к привычному ритму жизни [12]. Кроме того, смертность этой категории пациентов увеличивается на 41,5% в течение первых 5 лет после перелома [183, 192, 199].

Диагностика остеопенического синдрома часто с большим опозданием позволяет обнаружить необратимое патологическое снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Прежде всего, это связано с отсутствием каких-либо специфических проявлений остеопороза. Пациенты чаще всего обращаются по поводу уже произошедших патологических переломов, когда снижение плотности кости достигло критического уровня. Ввиду такой «запоздалой» выявляемости остеопенического синдрома, необходимо создание прогностической модели, способной на основе легко выполнимого и воспроизводимого исследования оценить риск развития остеопенического синдрома у каждого конкретного пациента. Существующие прогностические модели и инструменты, такие как FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument), OST (Osteoporosis Self-assessment Tool) и SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), при несомненных достоинствах имеют также ряд недостатков и ограничений [44]. При высокой чувствительности и специфичности FRAX необходимо использование данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которая не является методом скрининговой диагностики. Кроме того, применение данного инструмента показано пациентам не моложе 50 лет. Шкалы ORAI и SCORE являются менее прогностически значимыми методиками по сравнению с FRAX, обладая низкой, порядка 40% специфичностью [59, 104, 135, 229].

В качестве фактора, ухудшающего прогноз и атеросклероза, и остеопороза, следует отметить сахарный диабет [56, 163, 167, 178, 226]. Доказано, что сахарный диабет, независимо от типа, значительно снижает качество жизни и ухудшает прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [55, 85].

За последние 50 лет распространенность сахарного диабета второго типа значительно возросла, приобретая характер пандемии [141]. Таким образом, высокая распространенность среди взрослого населения, особенно лиц пожилого возраста, этих заболеваний указывает на высокую значимость изучения взаимного влияния васкулярной кальцификации при атеросклерозе, нарушения костной плотности и сахарного диабета 2 типа. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению влияния сахарного диабета на атерокальциноз, полученные данные спорны и неоднозначны [24, 146, 155, 195, 198, 200]. То же можно сказать и о влиянии сахарного диабета на плотность костной ткани [53, 54, 122, 188, 190]. Отмечается слишком много противоречий, чтобы считать этот вопрос полностью изученным и закрытым. Решение этого вопроса позволит не только получить новые знания об особенностях развития процессов кальцификации атеросклеротического компонента и изменения МПКТ на фоне сахарного диабета 2 типа, но и даст возможность определить группу риска по остеопеническому синдрому среди пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Степень разработанности темы исследования

Исследования зарубежных и отечественных авторов подтверждают связь выраженности кальциноза коронарных артерий и наличия гемодинамически значимых стенозов [21, 30, 116, 138, 239]. Но если в случае с коронарными артериями мнения исследователей и их выводы довольно однозначны, то относительно кальциноза сонных артерий дискуссии продолжаются. Некоторые авторы утверждают, что кальцинированные бляшки каротидного русла менее подвержены разрывам и имеется обратная связь выраженности кальциноза сонных артерий с ишемическим поражением головного мозга [80, 81, 184]. Результаты других исследований указывают на высокий риск развития инсульта у пациентов с кальцинированными симптоматическими бляшками [119]. Большинство авторов отмечает взаимосвязь выраженности кальциноза коронарных и каротидных

артерий у больных с сочетанным мультифокальным атеросклеротическим поражением [90, 91].

Связь процессов кальцификации сосудистого русла и потери минеральной плотности костной ткани представляет научный интерес в оценке взаимного коморбидного влияния атеросклероза и остеопороза на течение и прогноз этих заболеваний. Пациенты с выраженной кальцификацией сосудистой стенки зачастую имеют низкую плотность костной ткани. Значительная потеря костной массы у таких лиц коррелирует с более быстрым прогрессированием кальцификации коронарных артерий, брюшной аорты, в то время как для больных с некальцифицированными бляшками характерны более высокие значения МПКТ [34]. Но если в отношении женщин с ишемической болезнью сердца установлена связь между снижением костной массы и ухудшением прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, то в отношении мужчин данные весьма неоднозначны [191, 225, 240].

Общим фактором риска для остеопороза и для атерокальциноза является сахарный диабет. Данные о его влиянии на остеопенический синдром весьма неоднозначны. Так, пациенты с сахарным диабетом 2 типа имеют парадоксально высокую плотность костной ткани, но при этом повышенный риск переломов [249]. Также в литературе обсуждается вопрос о «протективном» воздействии сахарного диабета 2 типа на минеральную плотность костной ткани у мужчин [69]. С другой стороны, имеются данные о том, что МПКТ у больных с сахарным диабетом 2 типа ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, но все же выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [66].

Таким образом, результаты проведенных исследований и их выводы неоднозначны и оценка взаимосвязи процессов кальцификации, остеопенического синдрома и нарушения углеводного обмена требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Определение особенностей атерокальциноза и остеопенического синдрома у больных с мультифокальным атеросклерозом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с использованием методов лучевой диагностики.

Задачи исследования

1. Изучить количественную и качественную характеристику кальциноза коронарных и каротидных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у больных мультифокальным атеросклерозом, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

2. Оценить распространённость и выраженность остеопенического синдрома у больных мужчин с мультифокальным атеросклерозом, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

3. Изучить взаимосвязь и оценить корреляцию показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с количественными и качественными показателями кальциноза коронарных и брахиоцефальных артерий у больных мужчин с мультифокальным атеросклерозом, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

4. Создать прогностическую модель по определению риска остеопенического синдрома у мужчин с мультифокальным атеросклерозом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без.

Научная новизна

Получены новые знания о взаимосвязи характера поражения коронарного и каротидного артериального русла и нарушений минеральной плотности костной ткани у больных с мультифокальным атеросклерозом на фоне нарушения углеводного обмена.

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка атерокальциноза каротидных и коронарных артерий и минеральной плотности костной ткани с учетом влияния сахарного диабета 2 типа, при оценке кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки методом мультиспиральной компьютерной томографии. Для дополнительной характеристики кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки введен и использован расчетный параметр эквивалентной плотности кальциевого депозита, в результате чего выявлены особенности структуры кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки: у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами без диабета отмечена достоверно более высокая плотность кальцинатов в проекции коронарного русла и низкая плотность кальциевых депозитов каротидных артерий без связи со степенью кальциноза по шкале Агатстона.

Определена связь кальциевого индекса коронарных и брахиоцефальных артерий пациентов с мультифокальным атеросклерозом без сопутствующего сахарного диабета с минеральной плотностью костной ткани и наличие таковой связи только в отношении кальциноза брахиоцефальных артерий у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Предложенный расчетный показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита позволяет неинвазивно оценить плотность кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки.

Прогностическая модель, полученная в результате проведенной работы, позволяет неинвазивно, легко воспроизводимо и без лишних финансовых затрат определять риск развития остеопенического синдрома у пациентов с мультифокальным атеросклерозом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения настоящего диссертационного исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов в области изучения взаимосвязи кальциноза артерий, остеопенического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Объект исследования – 251 пациент, проходивший обследование и лечение на базе клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово в период 2011 по 2014 год. Предмет исследования – количественные и качественные показатели кальциноза коронарных и каротидных артерий, оцененные с помощью МСКТ; показатели минеральной костной плотности, оцененные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для решения поставленных задач проведены МСКТ коронарных и брахиоцефальных артерий с оценкой кальциноза по методу Агатстона, рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий, клиническое и лабораторное обследование больных. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом независимо от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа отмечается высокая распространенность кальциноза сосудистого русла.
2. Наличие сопутствующего сахарного диабета оказывает влияние на плотность кальциевого депозита атеросклеротической бляшки как коронарных, так и сонных артерий.
3. Сахарный диабет оказывает влияние на минеральную плотность костной ткани независимо от возраста и индекса массы тела – плотность костной ткани у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа выше.

4. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом без нарушений углеводного обмена существует обратная связь кальциноза коронарных артерий и брахиоцефальных артерий с минеральной плотностью костной ткани. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа такая связь существует только по отношению к брахиоцефальным артериям.

5. С использованием данных неинвазивной оценки кальциноза коронарных и каротидных артерий можно определить вероятность наличия остеопенического синдрома у пациентов с мультифокальным атеросклерозом вне зависимости от сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточно представительная база исходных данных (251 пациент), современные методы обследования пациентов (МСКТ коронарных и брахиоцефальных артерий с оценкой кальциевого индекса, ЦДС брахиоцефальных артерий, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), корректные методы статистической обработки полученных данных.

Внедрения результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово, МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» г. Кемерово и учебный процесс ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Получен акт внедрения на новую медицинскую технологию «Неинвазивная оценка плотности атеросклеротических бляшек методом мультиспиральной компьютерной томографии» (№НТ- 41 от 20.08.2015), оформлена заявка на объект интеллектуальной собственности (получена

приоритетная справка № 2016130903 от 27.06.2016). Методические рекомендации по применению показателей коронарного кальциноза и метаболизма костной ткани в оценке клинической тяжести и прогноза у пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом внедрены в работу лечебных учреждений на основании приказа Департамента охраны здоровья населения на территории Кемеровской области (приказ ДОЗН КО № 709 от 10.06.2016).

Апробация материалов диссертации

Основные результаты доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2011); Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012); IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013); III научной сессии ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН для молодых ученых «Наука-Практике» (Кемерово, 2013); V Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука российской практике» (Барнаул, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2014); Европейском Конгрессе радиологов (Австрия, Вена, 2014); Европейском Конгрессе кардиорадиологов (Франция, Париж, 2014); VIII конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2015); IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015» (Москва, 2015); VI научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука - практике» в области сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2016).

Апробация работы состоялась на заседании Проблемной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», протокол №6 от 23 марта 2016 года (Кемерово, Россия, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 254 источника, из них 232 – иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 13 рисунками.

Личный вклад автора

Разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме диссертации, сбор первичного материала, исследование кальциноза коронарных и брахиоцефальных артерий у 251 пациента, написание диссертации выполнены автором лично. Анализ и статистическая обработка полученных результатов проведены автором лично при консультативной помощи кандидата технических наук, доцента кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики Кемеровского государственного университета Каган Е.С.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на атерокальциноз, остеопенический синдром и их взаимное влияние

Несмотря на несомненный прогресс современной медицины в отношении диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероз и его осложнения были и остаются основной причиной инвалидизации и смертности населения России [6]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России опережают европейские показатели более чем в два раза [20]. По современным оценкам атеросклероз является причиной более половины всех случаев смерти у людей в возрасте от 35 до 65 лет [4]. При этом изолированное поражение одного сосудистого бассейна встречается все реже [5].

В связи с этим в настоящее время все большее количество исследований посвящено мультифокальному атеросклерозу, а не поражению какого-либо одного сосудистого бассейна. Наиболее часто атеросклероз поражает аорту, коронарные, подвздошные и экстракраниальные артерии [84, 202]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2005 год, клинически манифестированной формой мультифокального атеросклероза (МФА) страдает 25-27% населения Земли, артериальной гипертензией – 23-27%. Атеросклеротическое поражение нескольких артериальных бассейнов у лиц старше 60-70 лет развивается в 87-93% случаев [5, 9, 22, 58].

Наиболее грозными осложнениями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть [29]. Наряду с инфарктом миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения входит в тройку лидеров причин смертности и инвалидизации взрослого населения России по данным Росстат за 2013 год.

Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это «разнообразные сочетания изменений внутренней оболочки артерий, которые проявляются очаговыми отложениями липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней веществ, образованием соединительной ткани с отложениями кальция». Атерокальциноз является одним из патоморфологических проявлений изменения сосудистой стенки при атеросклерозе. Доказано, что отложение кальция в формирующуюся атеросклеротическую бляшку происходят на самых ранних этапах ее развития – подобные изменения со стороны сосудистой стенки при атеросклерозе отмечаются уже на этапе липидных «пятен» и «лент» [128]. Вместе с патоморфологическим развитием атеросклеротической бляшки увеличивается и доля соединений кальция, входящих в ее состав. В первую очередь это касается минеральных отложений, имеющих химический состав схожий с неорганическим костным матриксом [107, 177].

Именно соединения кальция ввиду своей высокой рентгеновской контрастности представляют собой наиболее доступный диагностический маркер атеросклероза, который позволяет не только определить наличие атеросклеротического субстрата, но и оценить динамику развития атеросклероза при проспективном наблюдении.

По данным многих авторов отмечается прямая связь выраженности кальциноза коронарных артерий с наличием гемодинамически значимых стенозов [77, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 138, 239]. Но если в случае с коронарными артериями мнения исследователей и их выводы довольно однозначны, то относительно кальциноза сонных артерий дискуссии продолжаются. Одни ученые утверждают, что кальцинированные бляшки каротидного русла менее подвержены разрывам и имеется обратная связь выраженности кальциноза сонных артерий с ишемическим поражением головного мозга [81, 184].

Другие ученые обнаружили появление и усугубление когнитивных нарушений у пациентов при увеличении кальциноза интракраниального сегмента

сонных артерий [152]. Griniatsos J. et al. в своем исследовании пришли к выводу, что пациенты с кальцинированными симптоматическими бляшками имеют высокий риск развития инсульта [92, 119].

Изучению вопроса о взаимосвязи кальциноза коронарных и сонных артерий к настоящему времени посвящено немало исследований [52, 90, 91]. Несмотря на это, до сих пор остается нерешенным вопрос о корреляции тяжести поражения коронарных артерий с частотой стеноза сонных артерий. Некоторые авторы указывают на наличие вышеозвученной связи, а также повышения риска развития фатальных сосудистых катастроф головного мозга [88, 121]. Также сужение сонных артерий часто рассматривается как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, так как морфология бляшки в сонной артерии ассоциируется с неоднородностью бляшек в коронарных артериях, нестабильностью течения коронарной болезни сердца [28, 210]. Но, помимо этого, существует также мнение об отсутствии какого-либо обоюдного влияния и взаимосвязи кальциноза коронарного и каротидного бассейнов [40].

Ранее считалось, что кальцификация является пассивным процессом поглощения [7], но большинство современных исследований опровергают такую позицию, считая, что процесс напоминает таковой при активном костеобразовании [73, 137]. И в костной ткани, и в кальцинированных атеросклеротических бляшках обнаружены одинаковые клетки-предшественники [231]. В кальциевых депозитах артериальной стенки обнаружены белки, характерные для костного матрикса, такие как коллаген I типа, гамма-карбоксиглутамат (Gla), костный морфогенный белок (BMP), остеокальцин, остеоонектин, остеоопонтин и костный сиалопротеин. Кроме того, при гистоморфологическом анализе удаленных атеросклеротических бляшек в стенках артерий обнаружены хондроцитоподобные клетки, остеокласты и гемопоэтические клетки костного мозга [181].

Таким образом, атеросклеротическая кальцификация и процесс минерализации костей безусловно имеют ряд схожих звеньев патогенетического процесса. Однако

однозначного ответа на вопрос о наличии прямой взаимосвязи атерокальциноза и изменения минеральной плотности костей скелета нет [42, 49, 143, 149, 212].

Прогрессирование атеросклероза с возрастом доказано и не требует обсуждения [205, 217, 219, 227]. Учитывая тесные биологические и патогенетические связи атеросклеротической кальцификации и остеогенеза, нет ничего удивительного в ухудшении состояния костной ткани с возрастом. Остеопороз – это заболевание, сопровождающееся снижением плотности костной ткани и нарушением микроархитектоники кости, следствием чего является ее повышенная хрупкость и предрасположенность к переломам. С развитием денситометрических диагностических методик, способных выявить снижение костной массы, появилось разделение сниженной плотности кости на понятия «остеопороза» и «остеопении». Снижение костной плотности на 1-2,5 стандартных отклонения от нормативных показателей пика костной массы (SD) расценивается как остеопения, снижение МПКТ более чем на 2,5 стандартных отклонения – как остеопороз [3, 12, 13]. Наличие одного или более перелома в анамнезе при верифицированных денситометрических признаках остеопороза трактуется как «тяжелый остеопороз» [12, 103, 131].

С клинической точки зрения остеопения отражает снижение минеральной плотности кости без клинических проявлений, свойственных остеопорозу и представляет наибольший интерес для своевременной ранней профилактики остеопороза и его осложнений [18]. Распространенность остеопенического синдрома среди лиц обоего пола старше 50 лет в настоящее время делают его одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения. После 50 лет остеопороз диагностируется у каждой третьей женщины и каждого шестого мужчины, а каждая вторая женщина и каждый восьмой мужчина современной популяции будут иметь остеопороз в последующие годы жизни [2].

Подобные гендерные различия объясняются рядом особенностей остеопенического синдрома у мужчин [139]. Мужчины имеют более крупные, а

следовательно, более прочные кости [246]. В возрасте 30-40 лет у мужчин резорбция кости превышает формирование, что приводит к потере костной массы около 0,5-1,0% в год. Также у мужчин отмечено ухудшение микроархитектоники кости с возрастом, а именно истончение трабекул, тогда как у женщин, в первую очередь, определяется нарушение связи между трабекулами [196, 254]. Баланс эстрогенов и андрогенов играет крайне важную роль в метаболизме костной ткани – хорошо прослеживается связь между содержанием в крови половых гормонов эстрадиола и тестостерона с плотностью костной ткани [234].

Остеопоротические переломы значительно влияют на заболеваемость и смертность, а также качество жизни пациентов. Наиболее часто наблюдаются переломы позвонков и шейки бедра, которые приводят к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12-15% [183]. Выявление распространенности остеопороза представляет определенные трудности, так как само по себе снижение плотности костной ткани не является причиной жалоб, а пациенты обращаются к врачу только после появления выраженных болей, вызванных патологическими переломами или изменением осанки. Известно, что плотность костной ткани является главной определяющей ее прочности. Кортикальный слой вносит основной вклад в прочность кости, но скорость метаболических процессов в нем невысока. Основные процессы обмена происходят в губчатом слое и именно он наиболее быстро реагирует на дефицит гормонов и воздействия лекарственных препаратов [68, 123, 168].

Кроме того, разные виды остеопороза по-разному отражаются на кортикальном и губчатом слое кости: при постменопаузальном, стероидном, гипогонадальном остеопорозе отмечено снижение плотности преимущественно трабекулярного слоя, а при сенильном, диабетическом и гипертиреозидном – кортикального [154, 166].

Неорганический состав губчатого вещества кости весьма разнообразен, но основную его часть представляют соединения кальция и фосфора. Учитывая

биологические связи атеросклероза и остеопороза, невольно напрашивается вопрос: не могут ли вымывающиеся компоненты костного матрикса «оседать» в атеросклеротических бляшках? Этому существует немало подтверждений, нашедших отражение в зарубежной литературе [78, 149, 248].

В кальцинированных бляшках была обнаружена эктопическая костная ткань, а в стенках артерий отмечены остеобласто- и остеокластоподобные клетки [25]. Многочисленные клеточные и молекулярные элементы, такие как коллаген I типа, остеоонектин, остеопонтин, остеопрогерин, окисленные липиды, регулируют процессы как костной, так и эктопической васкулярной минерализации, что может объяснять связь остеопороза и атеросклеротической кальцификации независимо от возраста [181].

Нельзя не отметить взаимного негативного влияния атеросклероза и остеопороза. Доказано достоверное увеличение отложения кальция в коронарных артериях при снижении плотности костной ткани и увеличение риска развития инфаркта [76]. Schulz E. et al. обнаружили, что пациенты с выраженной кальцификацией сосудистой стенки часто имеют низкую плотность костной ткани, и что значительная потеря костной массы у таких лиц коррелирует с более быстрым прогрессированием кальцификации брюшной аорты, в то время как более низкие значения МПК хорошо коррелируют с некальцифицированными бляшками [34]. В своем исследовании Kado D.M. et al. показали, что снижение показателя МПКТ на одно стандартное отклонение относительно возрастной нормы увеличивает риск смертности от ишемической болезни сердца и других форм атеросклероза в 1,2 раза [211]. У женщин с пониженными показателями костной массы в 1,9 раза выше риск развития инсульта, чем у женщин аналогичного возраста без снижения МПКТ. Исследователи подчеркивают, что низкий МПКТ является достоверным предиктором инсульта у женщин [162]. В ряде исследований доказано, что у пациентов мужского пола со снижением МПКТ развивается более тяжелый коронарный атеросклероз [17, 48].

Переломы бедренной кости, как в отношении ближайшего прогноза, так и отдаленных последствий, протекают у мужчин гораздо тяжелее, чем у женщин. Причем возникновение аатравматических переломов шейки бедра у мужчин происходит на 7 лет раньше, а смертность после переломов бедренной кости в 2 раза выше [232].

В многочисленных публикациях отмечены неоднозначные результаты в отношении гендерных различий остеопороза у больных с ИБС. Если в отношении женщин с ишемической болезнью сердца установлена связь между снижением костной массы и ухудшением прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, то в отношении мужчин данные весьма неоднозначны [191, 225, 240].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению проблемы остеопороза, имеется явный гендерный перевес по количеству исследований в пользу женщин. Предрасполагающие к остеопорозу факторы, присущие только лицам женского пола, такие как низкая физическая активность, количество беременностей более трех, длительная лактация, ранняя менопауза, имеют доказанное влияние на плотность костной ткани [94, 215, 216]. Кроме того, отмечается более высокий риск развития остеопороза у женщин с низкой массой тела, так как жировая ткань участвует в процессе трансформации надпочечниковых андрогенов в эстрогены.

В то же время для мужчин проблема остеопороза стоит не менее остро, но до недавнего времени его изучение в мужской популяции отходило на второй план. В последние годы все большее внимание как отечественными, так и зарубежными исследователями уделяется проблеме остеопенического синдрома именно у мужчин и его связью с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, Beer S. et al., проанализировав данные 623 пациентов мужского пола, пришли к выводу, что низкая плотность костной ткани не связана с верифицированным при коронарографии атеросклерозом венечных артерий [172]. К аналогичному выводу пришли и Broussard D. et al., при этом отметив, что низкая плотность костной ткани

все-таки имеет прогностическое значение в отношении риска развития ИБС у лиц женского пола [76]. В исследовании MINOS, включающего 744 пациента мужского пола старше 50 лет обнаружено 2-кратное увеличение риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта у лиц, имеющих низкие значения костной плотности [157]. В то же время имеются данные о том, что тяжелое поражение коронарного русла у мужчин коррелирует с коронарным кальцинозом и ассоциируется со снижением МПКТ [17].

1.2 Сахарный диабет, как независимый фактор риска при атеросклерозе и остеопорозе

Определено немало общих факторов, влияющих на выраженность кальциноза сосудистой стенки и снижение минеральной плотности костной ткани, таких как пол, возраст, курение и наследственность. Среди этих факторов особое место занимает сахарный диабет (СД). Давно известно, что сахарный диабет является самостоятельным фактором риска развития фатальных сосудистых осложнений [200]. Кроме традиционных микроангиопатических осложнений, таких как ретино- и нефропатия, существуют и макроангиопатические поражения: поражение коронарных артерий и периферических сосудов, в частности, сонных артерий. Применительно к коронарным артериям, известно, что диабет ухудшает ранний и поздний прогнозы при остром коронарном синдроме, нестабильной стенокардии или Q-необразующем ИМ по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена [155]. Эпидемиологические данные подтверждают связь между диабетом и повышением распространенности поражения периферических артерий [146]. Пациенты с диабетом имеют четырехкратное увеличение количества вовлеченности периферических артерий, чаще имеют ослабление пульсации артерий стопы и

аномальные показатели плече-лодыжечного индекса [195]. Наличие сопутствующего сахарного диабета приводит к изменению самого характера поражений периферических артерий. Так риск окклюзионного поражения и даже ампутаций конечностей по поводу сосудистых осложнений у больных мультифокальным атеросклерозом с сопутствующим СД возрастает в 3,5 раза у мужчин и 8,6 раза у женщин [24]. Наличие диабета также негативно сказывается на состоянии церебральных артерий, подобно его воздействию на коронарные артерии и артерии нижних конечностей. Частота инсульта у пациентов с диабетом в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Риск развития ишемического инсульта увеличивается от 150% до 400% для пациентов с сахарным диабетом, а также связан с ухудшением гликемического контроля [198].

Основным механизмом воздействия сахарного диабета на течение мультифокального атеросклероза является изменение функции эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов. Гипергликемия прямо и опосредованно влияет на синтез и биодоступность оксида азота, что, в свою очередь, приводит к снижению нормальной вазодилатации. С другой стороны, гипергликемия увеличивает продукцию вазоконстрикторов. Снижение количества оксида азота и синтеза коллагена, увеличение активности тромбоцитов и повышение факторов свертываемости крови приводит к ускоренному формированию атеросклеротического поражения артериальной стенки, а также к нестабильности образующихся атеросклеротических бляшек.

В отношении влияния нарушений углеводного обмена на минеральную плотность костной ткани, а также на «качество» кости в целом, по данным мировой литературы мнения ученых расходятся [188]. В своем исследовании Vestergaard P. установил, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа имеют парадоксально высокую плотность костной ткани, но при этом повышенный риск переломов [249]. Результаты другого исследования, в которое было включено 390 пациентов, также подтверждают гипотезу о несоответствии плотности кости и риска патологических

переломов у больных сахарным диабетом 2 типа, объясняя это несоответствие прежде всего медикаментозной терапией с использованием инсулина [201].

Но, несмотря на репрезентативную выборку пациентов, задействованных в этом исследовании, данные об уровне гликемии и лечении основывались на методе самоконтроля больных, что не исключает некоторой погрешности в результатах. Кроме того, имеются данные о «протективном» воздействии сахарного диабета 2 типа на минеральную плотность костной ткани у мужчин [72]. С другой стороны, ряд исследователей утверждает, что МПКТ у больных с сахарным диабетом 2 типа ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, но все же выше, чем у пациентов с сахарным диабетом I типа [66]. Существуют данные об увеличении риска перелома шейки бедренной кости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 2,6 раз [230]. Ряд исследований отмечает необходимость осторожного назначения тиазолидиндионов женщинам с СД 2 типа в постменопаузе, объясняя это высоким риском развития переломов, связанных с уменьшением МПКТ на фоне приема этих препаратов [60, 238]. Также существуют данные об отрицательном влиянии метформина на минеральную плотность костной ткани [31, 189].

В ряде исследований, посвященных минеральной плотности костной ткани у больных с сахарным диабетом определяющую роль в хрупкости костей отводят нарушению структуры костной ткани и снижению ее «качества» за счет более пористой микроархитектуры [46, 175]. Причем вопрос об эффективности антирезорбтивной терапии у больных с сахарным диабетом остается открытым. В нескольких исследованиях отмечено отсутствие эффекта от применения бисфосфанатов при сопутствующем сахарном диабете [106].

В одном из крупных популяционных исследований Rancho Bernardo studies было выявлено, что у мужчин с СД 2 типа данные МПКТ не отличались от группы контроля, в то время как у женщин с СД 2 типа наблюдалось денситометрическое повышение плотности кости [53]. По данным других авторов, частота встречаемости

остеопении при СД 2 типа варьирует от 30 до 67%, а остеопороза – от 7 до 47% [54, 64, 190, 203].

Данные литературы о риске переломов позвоночника и шейки бедра при СД 2 типа носят противоречивый характер. Большинство исследований, касающихся женщин с СД 2 типа, свидетельствуют о повышении риска переломов шейки бедра в целом и двукратном повышением у женщин в менопаузе [145, 185].

В исследовании SOF (Study of Osteoporotic Fractures) у женщин с СД 2 типа старше 65 лет выявлено увеличение риска переломов шейки бедра и проксимального отдела плеча, несмотря на наличие высоких показателей МПКТ [122]. Также отмечено увеличение тренда риска переломов позвоночника, предплечья, костей голени и стопы. Однако результаты других исследований свидетельствуют о повышении МПК в области позвоночника у женщин и мужчин с СД 2 типа, сопоставимыми с контролем показателями риска переломов [53].

Существует мнение о том, что при СД 2 типа, в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемия может способствовать избыточному формированию костной ткани, что подтверждается рядом исследований, в которых увеличение показателей МПКТ у пациентов с СД 2 типа определялось на фоне высоких показателей эндогенного инсулина. С другой стороны, исследования подтверждают взаимосвязь между выраженностью микроваскулярных осложнений и плотностью кости. Данные Rix M. et al., полученные в ходе проспективного исследования, показали, что у пациентов с ретинопатией, протеинурией и выраженной периферической нейропатией наблюдалось достоверное снижение МПКТ, по сравнению с больными без осложнений [156]. В австралийском исследовании The Blue Mountain Eye Study была выявлена связь между прогрессированием ретинопатии и переломами, как при СД I типа, так и СД 2 типа [129].

В 2008 году ВОЗ был одобрен инструмент по прогнозированию 10-летнего риска развития переломов бедренной кости и/или тел позвонков - прогностическая

шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Данная шкала предполагает две математические модели, одна из которых учитывает денситометрические значения МПКТ шейки бедренной кости, а другая использует показатель ИМТ. Модель с использованием значений минеральной плотности костной ткани признана более эффективной, но в то же время менее доступной для широкого использования, так как использование диагностических денситометрических методик не носит скринингового характера. Вторая модель, использующая ИМТ, обладает менее значимой прогностической ценностью. В 2011 году проведено мульти-этническое исследование, включавшее 16885 пациентов, из которых 1969 имели сопутствующий сахарный диабет 2 типа [44]. По результатам этого исследования FRAX признан ценным высокоинформативным методом по прогнозированию риска переломов в общей популяции, но в отношении пациентов с сахарным диабетом 2 типа инструмент FRAX существенно недооценивает риск развития переломов [38].

Снижение прогностической способности FRAX у пациентов с сахарным диабетом в первую очередь связано с трансформацией микроархитектуры кости с увеличением плотности и толщины кортикального слоя, что приводит к ложному увеличению МПКТ [241, 249].

1.3 Современные лучевые методы изучения кальциноза сосудистого русла

Впервые наличие кальцинатов в стенках коронарных артерий упоминается в литературе с 1927 года [169]. Кальцинаты коронарных артерий довольно редко могут быть визуализированы при рентгенографии грудной клетки. Точность метода составляет только 42% по сравнению с флюороскопией, также не отличающейся большой выявляющей способностью. Флюороскопия может выявлять только крупные и средние кальцинаты, а ее способность к выявлению мелких кальцинатов

остается низкой. При сравнении данного метода с электронно-лучевой томографией (ЭЛТ) он явно проигрывает последнему, только 52% кальциевых депозитов, видимых с помощью ЭЛТ, были обнаружены флюороскопически ($p < 0,001$) [207].

Современным методом, выводящим диагностику атеросклероза на новый уровень, является внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). Данная технология позволяет визуально оценить стенку коронарной артерии и структуру бляшки. Метод имеет очень высокую разрешающую способность – до 250 мкм. Но для обнаружения субстрата кальциевого депозита в сосудистой стенке необходимо наличие достаточного скопления соединений кальция с протяженностью в значительной степени больше, чем 250 мкм. В исследовании Friedrich G.J. и соавт. подсчитали, что чувствительность ВСУЗИ в отношении кальцинатов коронарных артерий, располагающихся на площади более $0,05 \text{ мм}^2$, составляет 97% [126]. Однако для кальцинатов с меньшей площадью распространения чувствительность метода составила не более 65%, хотя специфичность оставалась высокой (88%). Кроме того, отрицательной стороной метода ВСУЗИ является его инвазивность, высокая стоимость и недостаточная распространенность в клинической практике, что обуславливает затруднение использования его для рутинного определения кальциноза коронарных артерий в виде скрининга у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Для оценки атеросклеротических бляшек сонных артерий используется дуплексное сканирование. И, хотя для визуализации площади и протяженности стеноза, а также структуры, формы и протяженности «мягкой» бляшки, метод несомненно является высокоинформативным, в отношении кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки возможности его ограничены. Стоит отметить, что при ультразвуковом исследовании сосудов не существует количественных показателей самой бляшки за исключением увеличения комплекса интима-медиа (КИМ) более 1,1 мм [16]. В первую очередь диагностическим результатом дуплексного сканирования являются показатели, отмечающие степень

сужения просвета. В то же время нет «числовых» показателей бляшки, таких как ее плотность в целом, соотношение плотного и мягкотканого компонентов, а также плотность мягкого и плотного компонентов в отдельности. Между тем, именно плотный, то есть кальцинированный компонент бляшки, является наименее изученным в отношении «нестабильности» атеросклеротической бляшки [108].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) характеризуется низкой чувствительностью в отношении выявления кальцинатов коронарных артерий. Это связано, прежде всего, с наличием динамических артефактов от сердцебиения и дыхательных движений, за счет которых мелкие кальцинаты не могут быть визуализированы. Безусловно с развитием технологии и программного обеспечения, появления на рынке МР-томографов с мощным магнитным полем и высокоскоростными градиентными последовательностями возможности МРТ в отношении коронарного русла значительно расширяются. Кальцинаты обычно характеризуются низкой интенсивностью сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях. Но при этом существует феномен увеличения T1 время релаксации в проекции депозитов кальция, что может привести к появлению гиперинтенсивного сигнала и, соответственно, ложноотрицательным результатам исследования [209].

К тому же, размеры атеросклеротических бляшек относительно невелики. Таким образом, выявление кальцинатов с помощью МРТ в настоящее время сопряжено с рядом сложностей [182]. Аналогичная ситуация сложилась в отношении МРТ при визуализации субстратов атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Отмечается отсутствие возможности оценить кальцинат как таковой, а также существуют затруднения в определении его структуры и точных размеров. Несмотря на сравнительно крупные размеры атеросклеротической бляшки в каротидном русле, МР-сигнал в ее проекции практически не изменяется в зависимости от формы и размеров кальцината [33, 93, 99, 100, 151].

С началом использования в 80-х годах прошлого столетия электронно-лучевой томографии (ЭЛТ) и компьютерной томографии (КТ) возможности визуализации

кальциевых включений в проекции мягкотканых структур и, в частности, в проекции коронарного русла вышли на качественно новый уровень диагностики. Основу современного подхода к оценке сердечно-сосудистого риска с позиции количественной оценки коронарного кальция заложил Агатстон А. (Agatston A.) в 1990 году, предложив систему определения степени кальциноза и шкалу, которая в последствии стала носить его имя, основанную на данных ЭЛТ [207]. Помимо оценки риска по степени кальциноза, также используются и данные количественной оценки кальциевого индекса (КИ) коронарных артерий. Пациентами высокого риска фатальных коронарных событий считают пациента с показателями КИ коронарных артерий в абсолютных единицах выше значений КИ 75-й перцентили, соответствующей его возрасту и полу [37].

Новые возможности в диагностике и количественной оценке кальциноза сосудистой стенки открывает использование спиральной компьютерной томографии (СКТ), которая имеет значительные преимущества перед обычной КТ в виде увеличения скорости сканирования. В исследовании Shemesh J.H. et al. отмечено, что для выявления ангиографически значимых поражений коронарных артерий КТ с двойной спиралью имеет чувствительность 91% и специфичность 52% [79]. Использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) позволяет значительно сократить время исследования. Также в современных мультиспиральных КТ-сканерах существует возможность синхронизации с ЭКГ-сигналом и, соответственно, более точного количественного подсчета кальцинов [224]. На сегодняшний день МСКТ признано является «золотым стандартом» диагностики и количественной оценки кальциноза коронарных артерий [23, 132].

Аналогично диагностике кальциноза коронарного русла существует возможность использования методики МСКТ для верификации и количественной оценки кальциноза некоронарных артерий, в том числе артерий головного мозга, брахиоцефальных артерий, аорты [41, 47, 82, 105, 152, 164]. Следует отметить различные подходы исследователей к количественной оценке участков васкулярной

кальцификации некоронарных сосудов, но определение кальциноза каротидных артерий, аорты методом Agatston используется как наиболее доступный и информативный способ прижизненной верификации депозитов кальция. И хотя эта методика не является рутинной и применяемой повсеместно, в последние годы отмечается интерес в отношении кальциевого скоринга некоронарных артерий по данным МСКТ. В отношении каротидных артерий одно из первых исследований с использованием МСКТ, как метода для количественной оценки кальциноза, относится к 1999 году, когда проводился анализ участков, пораженных атеросклерозом сонных артерий, извлеченных на секции и фиксированных раствором формалина с помощью 16-ти срезового КТ. При этом были получены данные о высокой эффективности КТ в отношении выявления кальциноза, кровоизлияний и изъязвлений атеросклеротической бляшки [51].

Одно из наиболее крупных исследований, связанных с оценкой кальциноза сонных артерий на МСКТ выполнил Miralles M. et al. в 2006 году. Пациентам перед каротидной эндатерэктомией проводилась нативная и контрастная КТ с оценкой кальциноза по Agatston. Учитывались также масса, объем выявленных кальцинатов и их плотность в единицах Хаунсфилда. Далее полученные при оперативном лечении образцы «выжигали» при температуре 700°C в течение 72 часов и затем сравнивали полученные вес и объем сухого остатка с данными, полученными при КТ. В итоге получили достоверные корреляции показателей оценки кальциноза по КТ результатами эксперимента, а также с выраженностью преоперационных неврологических симптомов у пациентов [206]. Близкое по дизайну и результатам исследование описывает Hoffman U. et al. Материалом изучения явились извлеченные при каротидной эндатерэктомии атеросклеротические бляшки, которые на первом этапе помещались в стеклянные колбы с солевым раствором и исследовались с методом КТ, а затем подвергались процедуре «выпаривания». Сухой остаток оценивался на предмет массы гидроксиапатита кальция. Полученные в

результате данные были близки, но все же отличались от МСКТ показателей массы и объема кальцинатов [247].

Н.W. Kao et al. оценивали с помощью компьютерной томографии влияние величины кальцификации интракраниального сегмента внутренних сонных артерий на выраженность когнитивных нарушений [152]. Ababneh B. et al. использовали этот метод для сравнения данных гистологии и неинвазивной КТ методики [136]. Несколько работ посвящены прогнозированию течения ишемической болезни сердца в зависимости от выраженности каротидного кальциноза, а также ассоциацией с субклиническими стенозами сонных артерий [110].

Таким образом, среди исследований, посвященных кальцинозу брахиоцефальных артерий с помощью МСКТ не так уж часто встречаются исследования *in vivo*. В большинстве своем ученые используют полученные на секции или интраоперационно образцы. Безусловно, полученные в ходе этих исследований данные невероятно важны для понимания структуры и архитектоники атеросклеротической бляшки, но с практической точки зрения, для пациента неприменимы. Следует отметить, что каждый из авторов, использующих методику Агатстон для определения кальциевого индекса сонных артерий использует для корреляций только стандартные показатели, такие как кальциевый индекс, эквивалентный объем и эквивалентную массу кальцината. Помимо этих параметров, возможно использование показателя эквивалентной плотности кальциевого депозита. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные кальцинозу сосудистого русла, такой параметр как эквивалентная плотность кальциевого депозита использован не был и представляет несомненный интерес в отношении его изучения.

1.4 Современные методы изучения плотности костной ткани

С момента появления в литературе понятия «остеопороз» методы его диагностики неуклонно развивались и совершенствовались [165]. Визуализирующие

и верифицирующие диагностические методики с разной степенью точности позволяют определить плотность костной массы как во всем скелете, так и в отдельных его участках. Измерение минеральной плотности кости считается в настоящее время наиболее надёжным методом оценки минерального состава кости и определения риска развития переломов. Снижение плотности кости может быть клинически важным предиктором, указывающим на риск развития костной патологии у пациента. Остеопороз характеризуется снижением плотности кости, причём преимущественно губчатой, как метаболически более активной в сравнении с кортикальной костной тканью. Поскольку устойчивость кости к переломам примерно на 70% зависит от костной массы, определение последней, имеет важную прогностическое значение [15]. Денситометрическое измерение плотности кости в большинстве случаев позволяет на ранних стадиях выявить снижение минерализации костей и, следовательно, определить риск переломов [197].

Для оценки плотности кости в настоящее время используются рентгеновские, радиоизотопные и ультразвуковые денситометры, а также количественная компьютерная томография.

В основе метода изотопной денситометрии лежит прямая зависимость изменения интенсивности пучка фотонов, степени их поглощения при сканировании, от костной массы. Костная плотность в месте прохождения излучения определяется по количеству поглощенных фотонов; интенсивность потока фотонов измеряется сцинтилляционным детектором. Метод двухэнергетической изотопной денситометрии (Dual-energy Photon Absorptiometry – DPA) базируется на различии в поглощении излучения костной тканью и окружающими мягкими тканями. В то время как фотоны с высокой энергией проникают как через мягкие ткани, так и через кость, фотоны с низкой энергией проходят через мягкие ткани и поглощаются в основном костью. Поскольку низкоэнергетические фотоны ослабляются в тканях в большей степени, чем фотоны высокой энергии, кость дает более высокую контрастность в поглощении лучей. Основной недостаток этих аппаратов в нестабильности работы радиоизотопа, который со временем теряет мощность в связи

с его распадом, что сказывается на результатах измерения и плотность кости оказывается ложно завышенной [186].

Компьютерная томография с помощью специального программного обеспечения сканера и использования калибровочного фантома позволяет количественно определить степень поглощения рентгеновского излучения различными структурами, в том числе и костной тканью. Этот метод получил название количественной компьютерной томографии (QCT). Существует два варианта QCT: одно- и двухэнергетическая томография. Результаты, полученные с помощью обеих этих методик, хорошо коррелируют друг с другом. Поскольку при проведении одноэнергетической QCT доза облучения ниже, этот метод получил большее распространение в практической медицине для определения плотности кости. Количественная компьютерная томография применяется при исследовании поясничного отдела позвоночника, где позволяет определять плотность и массу как кортикального, так и трабекулярного компонентов костной ткани тел позвонков, что делает её уникальной среди других денситометрических методов исследования костей. В то же время ввиду большой дозы облучения, высокого процента погрешности при измерении плотности кости и высокой стоимости QCT позвоночника не является методикой первого выбора для проведения скрининговых исследований [208].

При ультразвуковой денситометрии используются несколько типов звуковых волн для измерения МПКТ. В качестве области сканирования чаще используют пяточную кость. Возможно также исследование диафиза большеберцовой кости, дистальных фаланг пальцев рук, диафиза лучевой кости и надколенника. Ультразвуковая денситометрия производит оценку плотности костей по скорости прохождения ультразвуковой волны и величины затухания ультразвуковой волны в кости. Рассчитывается унифицированный показатель «жесткости» костной ткани. Предполагается, что именно он лучше других ультразвуковых показателей характеризует плотность кости [36]. Ультразвуковое обследование является быстрой, неинвазивной и относительно недорогой процедурой, не связанной с облучением рентгеновскими лучами. К недостаткам метода стоит отнести

невозможность оценки состояния костей осевого скелета и динамического наблюдения эффективности проводимого лечения остеопороза. На основании работ по сравнению эффективности методов ультразвуковой и рентгеновской денситометрии, большинство исследователей пришло к выводу, что результаты ультразвуковой денситометрии пяточной кости не могут служить предиктором переломов в осевом скелете, но метод все же может дать определенную информацию о механических свойствах кости и риске переломов [142, 242].

Появление метода двухэнергетической рентгеновской денситометрии (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) явилось значительным прогрессом в развитии денситометрических методик. Источником фотонов служит рентгеновская трубка, которая позволяет интенсифицировать поток излучения и в результате получать более четкое изображение и повысить точность измерений. Отсутствие колебания уровня рентгеновского излучения, в отличие от радиоизотопной денситометрии, позволяет получать воспроизводимые результаты МПКТ, а, следовательно, проводить динамическое наблюдение за пациентами с остеопеническим синдромом и оценивать адекватность антирезорбтивной терапии с помощью DXA более эффективно [83]. В дополнение к этому, DXA можно применять для определения состава мягких тканей [161]. Как и при изотопной денситометрии, при методике DXA костную массу и плотность выражают в г/см и г/см², соответственно. DXA по сравнению DPA, дает более четкое изображение сканируемой области и обеспечивает более четкую визуализацию межпозвонковых дисков при исследовании поясничного отдела позвоночника. В настоящее время двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия является «золотым стандартом» диагностики остеопороза (уровень доказательности A), так как метод обладает высокой степенью точности, а получаемые результаты оценки МПКТ воспроизводимы [103]. Именно этот метод как нельзя лучше подходит для определения количественных показателей остеопенического синдрома, необходимых для оценки взаимодействия процессов деминерализации костной ткани и атерокальциноза сосудистой стенки.

Несмотря на совершенствование диагностических и методологических подходов изучения атеросклероза, структура кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки с позиции лучевой диагностики оценивается не в полной мере. Существуют данные, что кальциноз коронарных артерий укрепляет атеросклеротическую бляшку, склонную к разрывам, то есть бляшка с плотной «каменной» покрышкой гораздо более устойчива, чем «мягкая» бляшка, и в большей степени резистентна к разрывам [147, 170]. В ряде других исследований, напротив, отмечена повышенная «хрупкость» кальцинированных стенок артерий, их склонность к трещинам, микроразрывам и, как следствие, тромбообразованию. От чего же зависит устойчивость АСБ к разрыву? Может ли характер распределения кальцинатов внутри бляшки повлиять на ее прочность?

В своем обзоре Farhat G.N. et al. рассматривают несколько гипотез относительно связи кальциноза артериальной стенки и состояния костной ткани, в том числе общие патофизиологические механизмы, генетические факторы и причинно-следственную связь [143]. В обзоре авторы используют результаты более 10 массивных проспективных и ретроспективных исследований за период 1991-2008 годы, проведенных в разных уголках земного шара. Результаты этих исследований породили немало споров относительно того, какие методы исследования наиболее эффективны в отношении определения показателей кальциноза сосудистой стенки и состояния костной ткани. В зависимости от поставленных задач в исследованиях использовались МСКТ, МРТ и УЗДГ сосудов и участков костной ткани. И если в отношении костно-суставной системы «золотым» стандартом принято считать двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, то в отношении исследования сосудистой стенки на предмет отложения кальция все еще ведется активный поиск методики, отвечающей требованиям наличия как качественных, так и количественных показателей кальциноза. Например, в исследовании 2001-2002 гг. Hyder A. et al. использует МСКТ в качестве метода исследования кальциноза сосудистой стенки подвздошных, сонных и коронарных артерий и для оценки степени разрежения костной ткани тел поясничных позвонков. Для статистического анализа в отношении остеопороза плотность костной ткани определяли как

«низкую» и «высокую», а кальциноз сосудистой стенки как «отсутствие» и «наличие». При проведении многофакторного логистического анализа с возможными факторами риска и полом были получены данные о связи плотности костной ткани и кальцинозом сосудистой стенки [102]. Но подобный подход не отражает специфики и выраженности изменений в зависимости от степени кальциноза и остеопороза, а лишь характеризует общую закономерность патофизиологических процессов. Возможно ли, зная особенности строения атеросклеротических бляшек коронарного и/или каротидного русла, учитывая биологические связи процессов остеопороза и атеросклероза, прогнозировать развитие остеопенического синдрома у пациентов с МФА?

Вместе с тем, остается недостаточно изученным кальциноз некоронарного артериального русла у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением с коморбидным нарушением углеводного обмена. Выраженность процессов кальцификации в коронарных и некоронарных бассейнах, изменение МПКТ, как проявление остеопенического синдрома, у этой категории больных, а также связь снижения МПКТ с эктопической васкулярной кальцификацией требует уточнения. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют систематизированные данные о корреляции кальциноза различных сосудистых бассейнов и влиянии СД на выраженность кальциноза некоронарного русла. Кроме того, неоднозначность представленных данных литературы свидетельствует о необходимости более глубокого изучения вопроса о состоянии минеральной плотности костной ткани у пациентов с нарушением углеводного обмена, в особенности это касается больных сахарным диабетом 2 типа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В открытое одномоментное исследование был включен 251 пациент мужского пола возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст $60,56 \pm 8,7$ лет), проходившие обследование в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в период с 2009 по 2014 год.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациента верифицированного мультифокального атеросклероза (МФА). Под мультифокальным атеросклерозом подразумевается поражение двух и более сосудистых бассейнов [4]. Диагноз мультифокального атеросклероза устанавливался на основании изучения жалоб, данных анамнеза, объективного и инструментального обследования. По классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (ССС, 1976) выполнялась оценка функционального класса (ФК) стенокардии. Для определения ФК сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964).

Для определения влияния сахарного диабета 2 типа на атерокальциноз и минеральную плотность костной ткани пациенты были разделены на две группы на основании наличия/отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа. Диагноз сахарного диабета подтвержден лабораторными исследованиями, уровень гликемии натощак $> 6,1$ ммоль/л (ВОЗ, 1999).

Группа I – 65 пациентов с мультифокальным атеросклерозом и верифицированным сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (средний возраст $60 \pm 6,7$ лет), мужчины.

Группа II – 186 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, (средний возраст $60,7 \pm 7,5$ лет), мужчины.

Критерии исключения:

— наличие сопутствующей патологии, оказывающей влияние на метаболизм костной ткани и вызывающие остеопенический синдром (онкологические заболевания, заболевания паращитовидных желез, тиреотоксикоз, эндогенный и экзогенный синдром Кушинга, ревматические заболевания, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания печени, анкилозирующий спондилоартрит, синдром мальабсорбции, болезнь Педжета, несовершенный остеогенез);

— переломы в анамнезе;

— возраст старше 75 лет;

— отказ пациента от проведения исследований;

— инсулинотерапия;

— сахарный диабет I типа;

— давность сахарного диабета 2 типа менее 5 лет и более 10 лет.

Всем пациентам помимо сбора анамнеза проводилось количественное определение кальциноза брахиоцефальных и коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), определение рентгеновской плотности кальциевых депозитов коронарных и каротидных артерий по данным МСКТ, цветное дуплексное сканирование артерий шеи, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проксимального отдела бедренной кости и тел позвонков L₁-L₄. Основные клиничко-anamнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Исследуемые группы, были сопоставимы по возрасту и тяжести клинического состояния. Достоверных различий I и II групп по терапии, получаемой пациентами, не было выявлено.

Таблица 1. – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа I, n=65	Группа II, n=186
Возраст, лет, M(σ)	60 (6,7)	60,7 (7,5)
Курение, n (%)	26 (40)	79 (42,5)
ИМТ, кг/м ² , M(σ)	28,1(3,6)	24,8 (3,7)
АГ, n (%)	56 (86,2)	147 (79)
ПИКС, n (%)	48 (73,8)	119 (64)
ОНМК, n (%)	1 (1,5)	4 (2,1)
Стенокардия ФК I, n (%)	28 (43,1)	82 (44,1)
Стенокардия ФК II, n (%)	27 (41,5)	72 (38,7)
Стенокардия ФК III, n (%)	10 (15,4)	32 (17,2)
ХСН ФК I, n (%)	4 (6,1)	7 (3,8)
ХСН ФК II, n (%)	40 (61,6)	128 (68,8)
ХСН ФК III, n (%)	21 (32,3)	51 (27,4)
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M(σ)	92 (2,9)	96 (4,1)
HbA1c, %, M(σ)	7,2 (1,6)	4,9 (1,2)

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

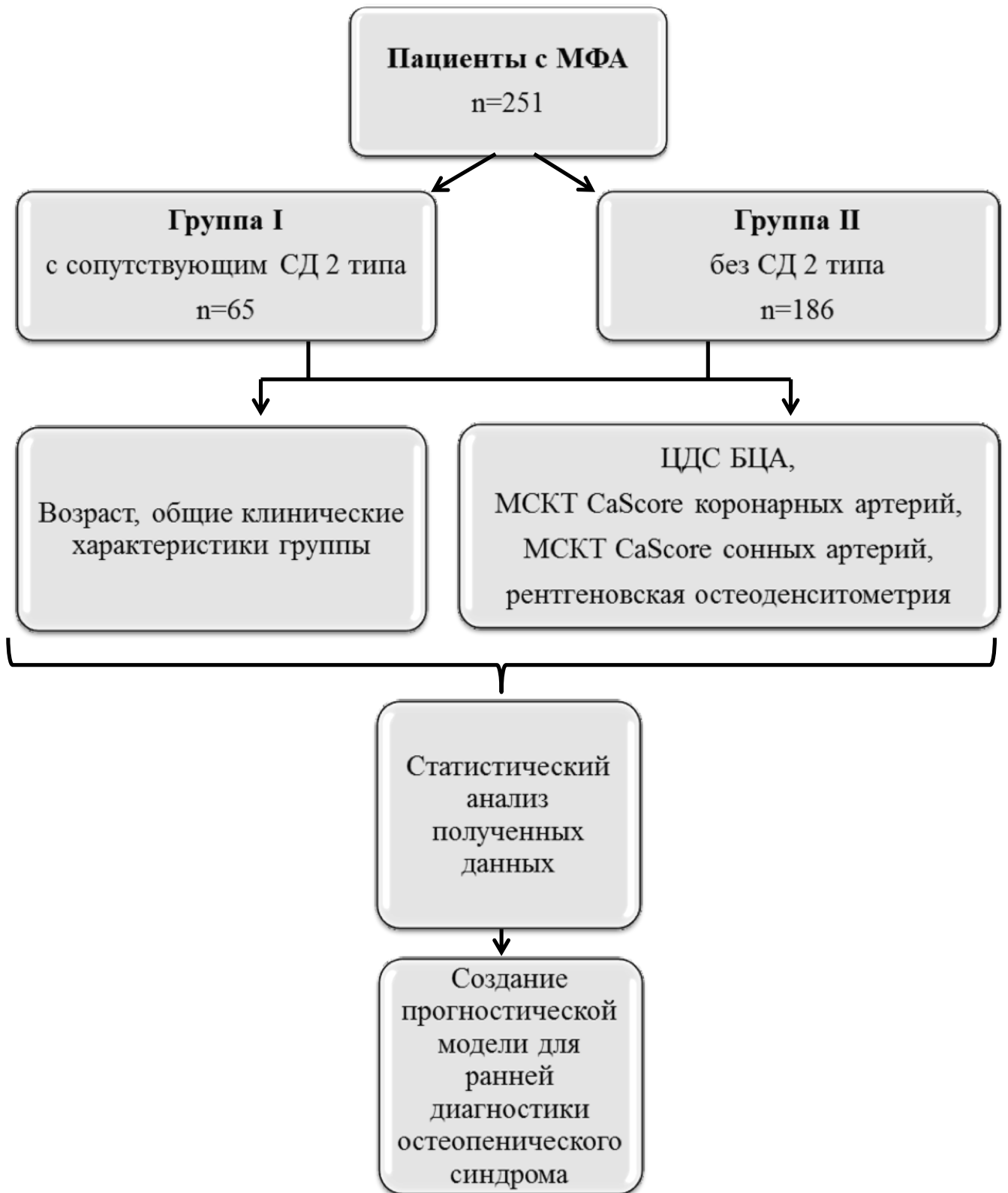


Рисунок 1. – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий

Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) магистральных артерий шеи проводилось на сонографе «Vivid 7 Demention» (General Electric, США) с линейным датчиком с частотой 5 МГц по общепринятой методике: положение пациента лежа на спине, голова слегка повернута в сторону, противоположную исследуемой [10]. Сканирование осуществляли в трех плоскостях – продольной переднебоковой, продольной заднебоковой и поперечной. При локации из передне-бокового доступа датчик располагали параллельно переднему краю грудино-сосцевидной мышцы над яремной вырезкой и путем смещения датчика в верхне- и заднемедиальном направлении добивались отчетливой визуализации бифуркации общей сонной артерии и луковицы внутренней сонной артерии – наиболее частой локализации атеросклеротической бляшки. Также для получения информации о дистальном отделе общей сонной артерии проводили исследование из заднебокового доступа, при этом датчик должен быть расположен вдоль заднего края кивательной мышцы. В результате получали данные о ходе артерии, характеристиках просвета и стенок артерий. Атеросклеротические бляшки оценивали следующим образом: степень стеноза, протяженность поражения, форма атеромы, наличие внутривенечного кровоизлияния, характер поверхности (гладкая, с изъязвлением, с распадом), а также толщину комплекса интима-медиа (КИМ, мм). На основании данных о структуре бляшки и эхогенности выделяли 5 типов атеросклеротических бляшек [16, 87, 101, 243, 245]:

I тип: однородная эхонегативная («мягкая» гомогенная бляшка);

II тип: преимущественно эхонегативная с содержанием гипоэхогенных зон более 50% (гетерогенная гипоэхогенная бляшка);

III тип: преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50% (гетерогенная гиперэхогенная бляшка);

IV тип: однородная эхопозитивная («плотная» гомогенная бляшка);

V тип: неклассифицируемая вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень.

2.2.2 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Исследования проводились на двухэнергетическом остеоденситометрическом аппарате Norland XR 46 (Norland, США) по стандартной программе, которая включала денситометрию тел позвонков поясничного отдела позвоночника (L1-L4) в прямой проекции и денситометрию проксимального отдела бедренной кости в прямой проекции.

Оценивали минеральную плотность костной ткани (МПКТ, мг/см²), представляющую собой количественную характеристику содержания гидроксиапатита кальция на единицу сканируемой поверхности кости.

Учитывая мужской пол и возраст пациентов степень снижения минеральной плотности костной ткани оценивалась по T-критерию в соответствии с классификацией ВОЗ [11] (таблица 2).

T-критерий – это количество стандартных отклонений (SD) от среднего показателя костной массы здоровой популяции. Расчет T-критерия осуществлялся автоматически с использованием программного обеспечения денситометра и базы унифицированных референтных значений Национального обзорного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III), загруженной в память аппарата [174].

Таблица 2. – Интерпретация результатов исследования минеральной плотности костной ткани

Количество отклонений	Интерпретация
До $-1,0$ SD	норма
От $-1,0$ SD до $-2,5$ SD	остеопения
От $-2,5$ SD и ниже	остеопороз

Под остеопеническим синдромом понимали наличие пониженной МПКТ на основании меньшего значения Т-критерия поясничного отдела позвоночника или проксимального отдела бедренной кости.

2.2.3 Количественная оценка кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии

Всем пациентам проводили исследование коронарных и брахиоцефальных артерий методом МСКТ на спиральном компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Для количественной оценки кальциноза коронарного русла выполняли пошаговое нативное сканирование области сердца с ЭКГ-синхронизацией по стандартной методике, с уровня бифуркации трахеи до уровня диафрагмы в кранио-каудальном направлении. Использовали режим со скоростью вращения гентри 1 сек, 3 мм коллимацией, толщиной среза 3 мм. Напряжение на трубке составило 120 мА, мощность 120 кВ.

Пакет нативных изображений, полученных при процедуре сканирования сохранялся в формате DICOM и передавался для постпроцессинговой обработки на мультимодальную независимую рабочую станцию Leonardo (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Кальциевый индекс коронарных артерий (КИ КА) определяли по

методу Агатстона (Agatston) с помощью программного продукта Sygno Calcium Scoring (Siemens AG Medical Solution, ФРГ), входящего в пакет программного обеспечения рабочей станции. В полуавтоматическом режиме отдельно оценивали кальциевый индекс ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерий. Для этого на аксиальных изображениях электронным маркером помечали участки плотностью более 130 единиц Хаунсфилда (HU).

Кальциевый индекс коронарных артерий представляет собой произведение площади участка кальцификации коронарной артерии на фактор плотности. Фактор плотности определялся автоматически по пику рентгеновской плотности кальцината. Для кальцинатов плотностью 130-199 HU его значение составляет 1 единицу, для кальцинатов плотностью 200-299 HU – 2 единицы, для плотности 300-399 HU – 3 единицы, для кальцинатов плотностью 400 HU и более – 4 единицы.

Также определяли суммарный КИ КА, который классифицировали по 4 степеням: 1-10 – минимальный, 11-100 – средний, 101-400 – умеренный, > 400 – значительный. Помимо оценки КИ КА, с использованием программного продукта Calcium Scoring, в полуавтоматическом режиме выполняли расчет объема кальциевых депозитов коронарных артерий (ОКД КА, мм³), эквивалентной массы кальциевого депозита коронарных артерий (ЭМКД КА, мг) для каждой КА селективно с последующим получением суммарных значений упомянутых параметров.

2.2.4 Количественная оценка кальциноза брахиоцефальных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии

По данным литературы методика МСКТ в отношении визуализации минеральных отложений в проекции экстракраниальных артерий зарекомендовала

себя информативной и хорошо воспроизводимой [89]. Единой методики количественной оценки кальциноза брахиоцефальных артерий не существует. Различные подходы к этому вопросу заключаются в вариации порогового значения пика рентгеновской плотности от 90 HU до 420 HU для выявления кальцинатов [206]. Также описаны варианты модификации индекса Агатстона для оценки количественного содержания соединений кальция в депозите бляшки [206, 247].

С целью визуализации кальцинированных субстратов атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий нами был выбран протокол сканирования аналогичный сканированию коронарных артерий. Параметры протокола представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Параметры протокола МСКТ сканирования брахиоцефальных артерий для оценки кальциноза

Параметры	Нативная МСКТ
Проекция	аксиальная
Расположение пациента	головное, супинация
Область сканирования	основание черепа – дуга аорты
Направление сканирования	краниокаудальное
Время задержки сканирования	4сек
Напряжение, кВ	120
Сила тока, мА	55
Скорость вращения трубки	0,33
Скорость движения стола	1,2
Толщина среза реконструкции, мм	0,6
Интервал реконструкции, мм	0,4
Алгоритм реконструкции	standart
Матрица	512x512
Фильтр	B35f

При проведении нативного МСКТ исследования области шеи визуализация кальцинатов в проекции сонных артерий не представляет сложностей в виду их высокой рентгенконтрастности. Вместе с тем, определение кальцинированных бляшек позвоночных артерий сопряжено с проблемами дифференцировки сосудистых кальцинатов от костных структур шейного отдела позвоночника. Достоверно разграничить скопление кальция в проекции стенки артерии от кортикального слоя кости не представляется возможным. Ввиду этого, для дальнейшего анализа кальциноза брахиоцефальных артерий, использовали только верифицированные кальцинированные бляшки сонных артерий.

Пакет нативных изображений, полученных при процедуре сканирования сохранялся в формате DICOM и передавался для постпроцессинговой обработки на мультимодальную рабочую станцию. Высокая рентгеновская плотность депозитов кальция, локализующихся в проекции атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий, позволила нам предположить возможность обработки нативных данных с использованием протокола количественной оценки КИ, аналогичного протоколу для коронарного русла. Таким образом, мы применили программный пакет Calcium Scoring для бесконтрастных сканов области шеи. В качестве порогового значения рентгеновской плотности для определения кальцинатов мы использовали уровень 130 HU, аналогичный коронарным артериям. Это в первую очередь диктовалось условиями стандартизации в выявлении кальциевых депозитов. С использованием программы Calcium Scoring на полученных поперечных изображениях области шеи отмечали электронным маркером участки высокой рентгеновской плотности в проекции атеросклеротических бляшек каротидных артерий. Путем программной обработки были получены значения кальциевого индекса брахиоцефальных артерий (КИ БЦА), аналогичного индексу Агатстона, используемого в отношении коронарных артерий. Расчет его, как и при анализе кальциноза коронарного русла, основывался на автоматическом определении фактора пиковой плотности исследуемого кальцината

от 1 до 4 единиц. Индекс Агатстона определяли отдельно для каждой каротидной артерии и затем суммировали в единый показатель КИ БЦА, количественно характеризующий кальциноз сонных артерий. Кроме того, для каждого пациента при исследовании БЦА определяли суммарные значения объема кальциевых депозитов (ОКД БЦА, мм³) и эквивалентной массы гидроксиапатита кальция (ЭМКД БЦА, мг).

Количественная оценка кальциноза сосудистого русла отражает степень тяжести кальцификации, распространенность и объемные характеристики кальциевых депозитов. Однако, распределение соединений кальция в пределах атеросклеротической бляшки может варьировать от «рассеянного» до «компактного». Таким образом, требуется дополнительная оценка кальцината с позиции определения его плотности. Гистохимический, микроскопический анализ удаленных атеросклеротических бляшек позволяет оценить плотность депозита [50, 153]. Но в литературе не было найдено сведений об использовании неинвазивных методик, позволяющих получить количественные значения плотности кальцинов.

В качестве дополнительного параметра, характеризующего пространственное распределение соединений кальция в пределах атеросклеротического субстрата и дающего количественную оценку его плотности нами был предложен дополнительный параметр для определения эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД, мг/мм³), который рассчитывался по формуле:

$$\text{ЭПКД} = \text{ЭМКД} / \text{ОКД},$$

где ЭПКД – эквивалентная плотность кальциевого депозита, мг/мм³;

ЭМКД – эквивалентная масса кальциевого депозита, мг;

ОКД – объем кальциевого депозита, мм³.

Данный параметр был рассчитан как для коронарных (ЭПКД КА, мг/мм³), так и для брахиоцефальных артерий (ЭПКД БЦА, мг/мм³). Оценивали ЭПКД для каждой коронарной и брахиоцефальной артерии отдельно и суммарные значения для каждого из сосудистых бассейнов.

2.2.5 Определение рентгеновской плотности кальциевых депозитов коронарных и каротидных артерий по данным МСКТ

Полученные при проведении МСКТ, пакеты изображений анатомических регионов сердца и шеи в аксиальной плоскости в формате DICOM передавались для анализа на мультимодальную рабочую станцию Leonardo (Siemens AG Medical Solution, ФРГ).

Измерение рентгеновской плотности кальциевых депозитов осуществляли с использованием программного пакета Graph Tools. Для этого выбирали изображения с четко визуализируемыми участками кальциноза в анатомической проекции коронарных или каротидных артерий. Участки кальциноза определяли визуально по интенсивности сигнала, значительно превышающей интенсивность сигнала от окружающих тканей. Для коронарных артерий измерения проводили последовательно на трех срезах, учитывая протяженность кальциноза коронарных артерий и относительно небольшую площадь кальцинированных участков, попадающих в каждый срез (рисунок 2).

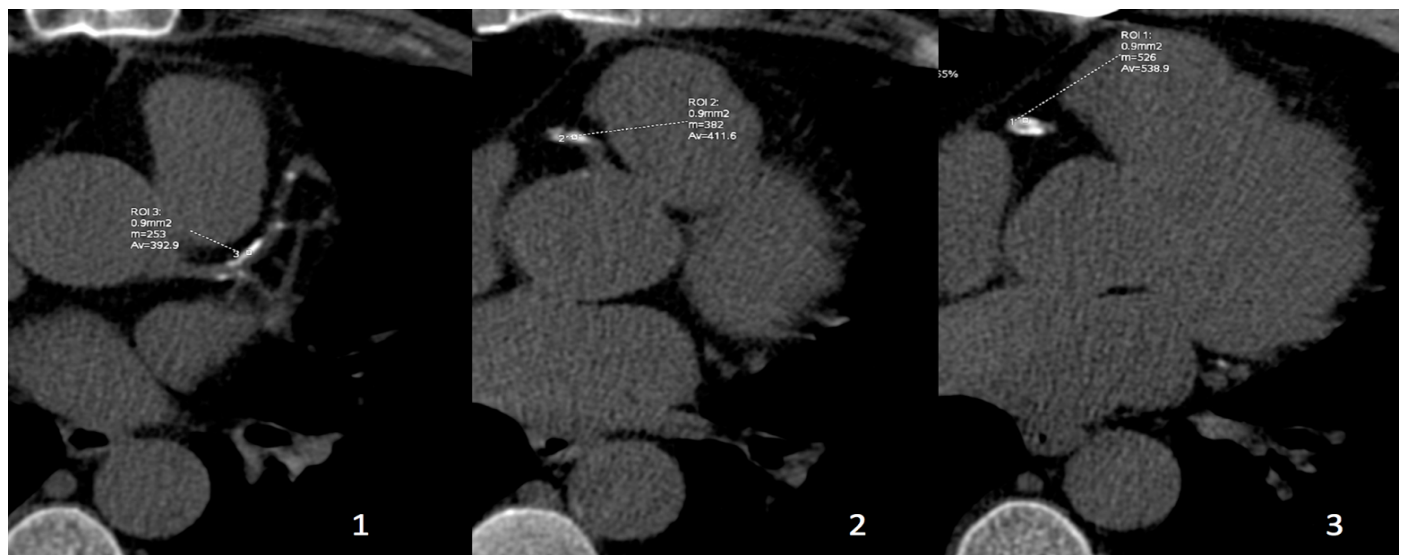


Рисунок 2. – Определение рентгеновской плотности кальцинатов: 1 – передняя нисходящая артерия; 2, 3 - правая коронарная артерия

Замеры рентгеновской плотности осуществляли с помощью инструмента ROI (region of interest) площадью $0,9-1,1\text{мм}^2$. Для дальнейшего анализа использовали среднее арифметическое значение трех замеров рентгеновской плотности в единицах НУ.

Оценка рентгеновской плотности каротидных артерий осуществлялась аналогичным образом. Но, учитывая относительно крупные размеры кальцинированных участков, измерения осуществляли по одному МСКТ срезу, на котором кальцинат был представлен в максимальном поперечном размере. Определение рентгеновской плотности выполняли в трех произвольных точках кальцинированного участка с последующим вычислением среднего арифметического, значение которого в единицах НУ использовали для характеристики кальцинатов каротидных артерий (рисунок 3).



Рисунок 3. – МСКТ области шеи. 1 - визуализация массивного кальцината правой внутренней сонной артерии, 2 - определение рентгеновской плотности кальцината по трем точкам

2.3 Методы статистической обработки материала исследования

Статистическую обработку материала и анализ проводили на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com) и «Статистического пакета для социальных наук» Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

Для описания количественных признаков использовались как параметрические, так и непараметрические статистики: средние значения (M), стандартные отклонения (σ), медианы (Me) и межквартильный интервал ($Q25\%$; $Q75\%$). В случае отсутствия нормального закона распределения для сравнения средних значений показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Качественные показатели анализировали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки корреляционной связи между показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена. Многофункциональный критерий Фишера применяли для сравнения частот встречаемости изучаемого признака в группах. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался менее 0,05.

Для выбора значимых факторов, влияющих на плотность костной ткани, и расчета прогнозного значения T -критерия применяли множественный линейный регрессионный анализ, метод пошагового включения. Для выбора наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз развития остеопении применяли регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Для построения бинарной логистической модели использовали статистический пакет SPSS 17, модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Для проверки адекватности построенной модели применяли ROC-анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительный анализ кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных с МФА с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена

Всем пациентам, согласно протоколу, описанному в главе «Материалы и методы», проводилось исследование коронарных и брахиоцефальных артерий с целью качественной и количественной оценки кальцинированных атеросклеротических бляшек.

В таблице 4 представлены средние значения и медиана основных показателей кальциноза, полученных при проведении МСКТ КА. Следует отметить, что по данным МСКТ наличие кальцинатов в проекции коронарного русла отмечено у 63 пациентов I группы (97%) и у 173 пациентов II группы (93%).

Таблица 4. – Показатели количественной оценки кальциноза КА по данным МСКТ

Показатели	Группа I, n=65			Группа II, n=186			p
	M	σ	Me (Q25%; Q75%)	M	σ	Me (Q25%; Q75%)	
КИ КА	542,5	617,9	303,0 (92,3;722,0)	665,9	847,7	471,8 (118,2;916,8)	0,28
ОКД, мм ³	450,7	495,6	254,5 (90,2;587,3)	545,5	671,4	394,4 (105,8;733,5)	0,29
ЭМКД, мг	106,2	119,2	64,1 (19,2; 143,1)	133,1	199,7	85,7 (21,2; 176,8)	0,30

В обеих группах отмечены высокие значения количественного показателя кальциноза КА, что является отражением кардиологического профиля пациентов.

Причем, в группе с сахарным диабетом средние значения и Me всех параметров кальциноза были ниже аналогичных значений в группе без диабета. Однако при сравнительном анализе достоверных различий между группами по оцениваемым показателям выявить не удалось.

По существующей стандартной методике Агатстона пациенты обеих групп были ранжированы по степени кальциноза КА на основании значений КИ КА. Распределение по степеням в группах представлено на рисунке 4.

Следует отметить, что несмотря на достоверные различия по количеству пациентов со средней степенью кальциноза КА, представленных в группах (I группа – 15 человек (23,1%), II группа – 25 человек (13,4%), $p=0,033$), по остальным степеням выраженности кальцификации коронарного русла различий не было и распределение внутри групп по степени кальциноза, оцененного методом Агатстона, было схожим. Так, в обеих группах преобладали пациенты со значительным кальцинозом КА, тогда как минимальный кальциноз или полное отсутствие кальцинозов коронарного русла отмечали в небольшом количестве наблюдений.

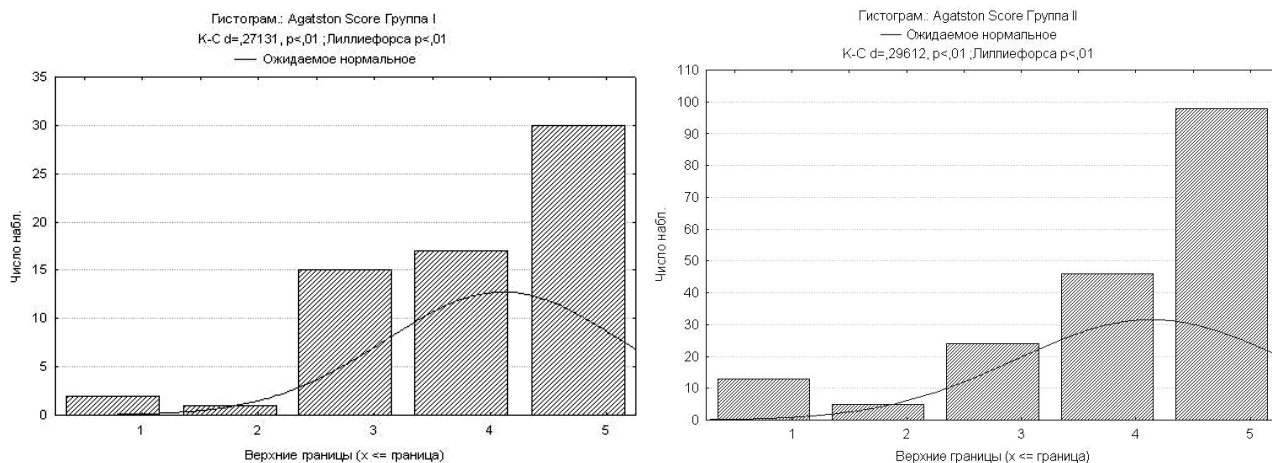


Рисунок 4. – Распределение по степени кальциноза КА в группах I и II: 1 – отсутствие кальциноза, 2 – минимальный кальциноз, 3 – средний кальциноз, 4 – умеренный кальциноз, 5 – значительный кальциноз

При оценке локализации кальциатов коронарных артерий достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было. Атеросклеротическое поражение передней нисходящей артерии, сопровождающееся формированием кальциевых депозитов, преобладало как в группе I (83%), так и в группе II (86,5%). В меньшей степени поражение затрагивало огибающую артерию (группа I – 56,9%, группа II – 58,6%).

Отсутствие кальциноза в проекции коронарной артерии не всегда свидетельствует об отсутствии атеросклеротического поражения этого бассейна. В то же время наличие кальцината может говорить о значимости стенотического поражения сосудистого русла. Таким образом, распространенность и вовлечение нескольких коронарных артерий в процесс атерокальциноза косвенно отражает тяжесть поражения и определяет прогноз развития фатальных коронарных событий. Различия между группами пациентов по количеству кальцинированных коронарных артерий были несущественные (таблица 5).

Таблица 5. – Кальциноз коронарных артерий по данным МСКТ

Кальциноз КА	Группа I, n (%)	Группа II, n (%)	p
Однососудистый	3 (4,6)	13 (7,0)	0,248
Двухсосудистый	15 (23,1)	24(12,9)	0,026*
Трехсосудистый	18 (27,7)	59 (31,7)	0,274
СтЛКА + 1 КА	1 (1,5)	10 (5,4)	0,093
СтЛКА + 2 КА	7 (10,8)	17 (9,1)	0,344
СтЛКА + 3 КА	19 (29,2)	50 (26,9)	0,361
Нет кальциноза	2 (3,1)	13 (7,0)	0,121
Тип А	45 (69,2)	136 (73,1)	0,273
Тип В	18 (27,7)	37 (19,9)	0,096

Примечание: * – $p < 0,05$

В обеих группах преобладало поражение кальцинозом трех магистральных коронарных артерий как с вовлечением ствола левой коронарной артерии, так и без его поражения. У больных с сахарным диабетом было отмечено достоверно большее число наблюдений формирования кальцинатов двух магистральных коронарных артерий, тогда как в отношении одно- и трехсосудистого кальциноза различий выявить не удалось. Для определения значимости подобных результатов мы выделили более тяжелое и распространенное поражение коронарного русла с трехсосудистым кальцинозом и кальцинозом ствола левой коронарной артерии в сочетании с любым количеством сосудов в тип поражения А. Одно- и двухсосудистое поражение определили как тип В. При определении распространенности кальциноза типа А, регистрировалась высокая частота тяжелого поражения коронарного русла в обеих группах (69,2% и 73,1%, соответственно). Однако достоверных различий по типам распространенности атерокальциноза коронарных артерий в зависимости от сопутствующего сахарного диабета выявлено не было.

Помимо показателей КИ коронарных артерий были также сопоставлены значения традиционно используемых параметров кальциноза – массы и объема, полученные при сканировании. В обеих группах данные количественной оценки кальциноза в единицах Агатстона соответствовали показателям массы кальцинатов и их объемным значениям. Обращают на себя внимание относительно низкие значения массы и объема кальцификатов венечных артерий у пациентов I группы. Тем не менее, при сравнительном анализе данных МСКТ, касающихся количественных характеристик массы и объема кальциевых депозитов коронарных артерий, мы не выявили достоверных различий у пациентов без нарушений углеводного обмена и с сахарным диабетом 2 типа.

При проведении цветного дуплексного сканирования каротидных артерий визуализация как минимум одной атеросклеротической бляшки у пациентов группы I была отмечена в 93,8% (61 наблюдение), во II группе – 75,3% (140 человек).

Распространенность стенотических изменений каротидного русла в группах представлена в таблице 6.

Таблица 6. – Распространенность стенозов каротидных артерий по данным ЦДС

Стеноз	Группа I, n=65(100%)		Группа II, n=186(100%)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
70% и более	8	12,3	12	6,5	0,069
50-69%	6	9,2	29	15,6	0,101
30-49%	13	20,0	34	18,3	0,381
Менее 30 %	34	52,3	65	34,9	0,008
Всего	61	93,8	140	75,3	0,001

У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом атеросклеротическое поражение при проведении ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий выявляли гораздо чаще, но более половины (52,3%) верифицированных данным методом диагностики атеросклеротических изменений уменьшали просвет артерии менее чем на 30% или не сопровождалось сужением русла. Во II группе стеноз менее 30% регистрировали достоверно реже. По частоте выявления в группах более значимых стенозов достоверных различий выявить не удалось.

Измерение толщины КИМ не позволило выявить значимых различий между группами сравнения. Толщина КИМ у пациентов группы I составила 1,2 (1,1; 1,3) мм, у пациентов группы II – 1,2 (1,1; 1,2) мм, $p = 0,26$.

Наличие кальциевых депозитов в проекции субстрата атеросклеротического поражения определялось на основании изменения эхо-сигнала от бляшки. Разделение бляшек на типы, осуществлялось непосредственно при исследовании.

Характеристика по типам атеросклеротических бляшек на основании эхогенности и однородности представлена в таблице 7.

Таблица 7. – Количественная характеристика групп по типам атеросклеротических бляшек

Тип атеросклеротических бляшек	Группа I, n=61 (100%)		Группа II, n=140 (100%)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
I	6	9,8	24	17,1	0,091
II	27	44,3	39	27,9	0,012
III	19	31,1	43	30,7	0,477
IV и V	9	14,8	34	24,3	0,066

Для обеих групп отмечалось наличие бляшек преимущественно со смешанным эхо-сигналом (II и III тип). Тогда как, «мягкие» гомогенные и тотально кальцинированные атеросклеротические бляшки встречались относительно реже. В большей степени такое распределение было характерно для пациентов группы I. Однако, различия сравниваемых групп по количеству диагностированных бляшек I и IV типа не достигали критерия значимости. Различия определяли только по количеству бляшек 2 типа (гетерогенные гипоэхогенные). Данный тип встречался у пациентов с диабетом достоверно чаще. Это может свидетельствовать как в пользу быстрого нарастания мягкотканного компонента бляшки, так и замедленной кальцификации атеросклеротического субстрата у больных сахарным диабетом. Но отсутствие четких количественных критериев, позволяющих достоверно разграничить типы I и II, II и III, а также операторозависимость данной методики, основанной на личном опыте исследователя и его субъективной интерпретации данных, требует дополнительных объективных показателей, характеризующих атерокальциноз.

Результаты нативной МСКТ области шеи были интерпретированы с позиции количественной оценки кальциноза каротидного русла. Наличие кальцинатов отмечали у 98% (64 пациента) в группе сахарного диабета и только у 57,5% (107 человек) из группы II. Локализация кальцинированных бляшек во всех случаях соответствовала области бифуркации общей сонной артерии, устью внутренней сонной артерии и ее проксимальному сегменту. Поражение каротидных артерий с обеих сторон отмечено в группе I в 92,2% наблюдений (59 пациентов), тогда как в группе II билатеральное поражение определялось у 80 (74,7%) пациентов.

Таким образом, распространенность кальцификации каротидных артерий, как в целом, так и по вовлеченности обеих сонных артерий, в группе пациентов с диабетом была достоверно больше. Количественные критерии оценки также указывали на более высокие значения показателей кальциноза в группе I (таблица 8).

Таблица 8. – Показатели количественной оценки кальциноза каротидных артерий по данным МСКТ

Показатели	Группа I, n=65			Группа II, n=186			p
	M	σ	Me (Q25%; Q75%)	M	σ	Me (Q25%; Q75%)	
КИ БЦА	386,5	340,6	249,4 (96,5; 659,7)	282,6	440,2	113,9 (44,5; 300,8)	0,000031
ОКД, мм ³	342,9	299,5	232,1 (85,6; 574,2)	241,2	354,1	96,6 (38,3; 270,9)	0,000005
ЭМКД, мг	62,2	53,8	47,7 (16,9; 104,7)	56,7	81,8	22,6 (8,9; 61,2)	0,002373

Для оценки распространенности выраженности кальциноза брахиоцефальных артерий в группах мы провели разделение значений кальциевого индекса на степени.

Учитывая некорректное экстраполирование системы степеней кальциноза коронарных артерий на каротидное русло мы эмпирическим путем оценили значения КИ БЦА по степеням, где 1 степень соответствовала КИ БЦА от 1 до 10, 2 степень – 11-100, 3 степень – 101-200, 4 степень – 201-300, 5 степень – 301-400, 6 степень – 401-500, 7 степень – 501-1000 и 8 степень – более 1000 единиц КИ БЦА.

Таким образом, мы получили процентное соотношение степеней кальциноза каротидных артерий в группах (таблица 9).

Таблица 9. – Распределение КИ БЦА по степеням в группах I и II

КИ БЦА	Группа I, n (%)	Группа II, n (%)
Нет кальциноза	1 (1,5)	79 (42,3) *
1 - 10	3 (4,6)	9 (4,8)
11 - 100	13 (20)	40 (21,5)
101 - 200	10 (15,4)	23 (12,4)
201 - 300	9 (13,8)	8 (4,3) *
301 - 400	4 (6,2)	3 (1,6)
401 - 500	3 (4,6)	4 (2,1)
501 - 1000	17 (26,2)	14 (7,5) *
Более 1000	5 (7,7)	6 (3,2)

Примечание: * – $p < 0,05$

Хотя были получены убедительные различия групп по числу пациентов без кальциноза, с КИ БЦА 201-300, с КИ БЦА 501-1000, предложенный вариант разделения на степени кальциноза не позволил получить достоверную картину распределения частот КИ БЦА различной степени выраженности в группах из-за малого числа наблюдений для отдельных степеней. После увеличения количества наблюдений для каждой группы путем объединения значений КИ БЦА от 1 до 500

было ожидаемо отмечено весомое преобладание пациентов с уровнем кальциноза в пределах 1-500 единиц Агатстона в обеих группах (рисунок 5).

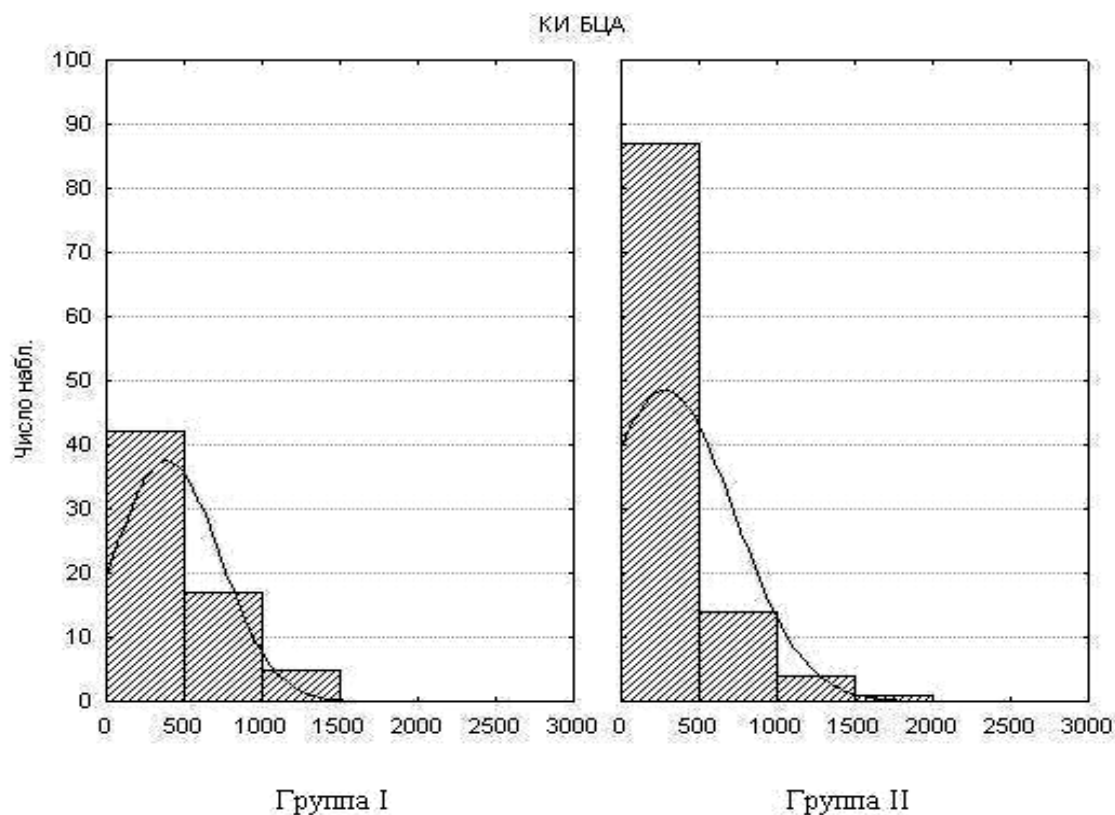


Рисунок 5. – Распределение КИ БЦА в группах сравнения

В группе I такие значения КИ БЦА определяли у 42 пациентов (64,6%), в группе II – у 87 больных (46,7%). Таким образом, в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа значительно преобладали больные с признаками формирования кальциевых депозитов в проекции атеросклеротических бляшек каротидных артерий. Но внутри групп отмечаются особенности распределения встречаемости кальциноза разной степени выраженности. Для группы II характерно более значимое преобладание умеренного кальциноза (КИ БЦА до 500) над выраженным кальцинозом (501-1000) – 46,7% и 7,5% соответственно. Тогда как в группе I подобное соотношение составляет 64,6% и 26,2%.

3.2 Показатель эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек коронарных и каротидных артерий

Традиционно используемые параметры количественной оценки кальцинатов в проекции сосудистого русла по методу Агатстона не отражают структуру кальциевого депозита, характеризуя лишь общий объем и массу гидроксиапатита кальция, составляющего основной субстрат петрификата. При этом распределение соединений кальция в проекции исследуемого участка кальциноза может быть как рассеянным, так и компактно расположенным [50]. Но в настоящее время не существует неинвазивной методики, позволяющей прижизненно выполнить количественную оценку плотности кальцината, за исключением оценки рентгеновской плотности. Для дополнительной оценки кальцинированной части атеросклеротической бляшки использовался предложенный нами расчетный показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД, мг/мм³), который указывает на плотностные характеристики кальцинатов. Для его расчета мы использовали отношение значений эквивалентной массы гидроксиапатита кальция (мг) к объему кальцинатов (мм³), полученные при рутинном исследовании сосудистого кальциноза по методике Агатстона. Полученные значения показателя ЭПКД были воспроизводимы. Это было проверено повторным расчетом значений ЭПКД независимым врачом-рентгенологом.

В результате расчета показателя ЭПКД для пациентов, включенных в исследование, были получены значения, представленные в таблице 10.

В группе I отмечена достоверно более высокая плотность кальциевых депозитов в проекции коронарного русла в сравнении с группой II ($p=0,017$), что отражает более компактное распределение соединений кальция внутри кальцификата.

Таблица 10. – Значения показателя ЭПКД КА в группах сравнения, мг/мм³

Группа	М	σ	Me	Q25%	Q75%
I	0,236	0,028	0,235	0,214	0,254
II	0,218	0,045	0,219	0,192	0,242

Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (группа I) высокая ЭПКД отмечается уже при начальных стадиях кальцификации бляшки, но достоверно не различается при минимальном, среднем, умеренном и значительном кальцинозе КА. У пациентов без диабета при минимальном кальцинозе ЭПКД составила $0,191 \pm 0,011$, мг/мм³. Увеличение выраженности кальциноза у пациентов в II группе сопровождается увеличением плотности кальциевого депозита и при значительной степени кальциноза составляет $0,234 \pm 0,013$, мг/мм³, что достоверно больше значения ЭПКД при минимальном кальцинозе. Сравнительный анализ полученных данных о плотности депозита в зависимости от степени кальциноза по шкале Агатстона указывает на достоверные различия в исследуемых группах при средней степени и отсутствии их при умеренном и значительном кальцинозе коронарных артерий (сравнение ЭПКД при минимальном кальцинозе в нашей выборке некорректно, так как в группе I минимальный кальциноз выявлен только в одном случае) (рисунок 6).

Это может косвенно свидетельствовать в пользу отличий процесса кальцификации бляшки при коморбидном влиянии нарушения углеводного обмена у больных с атеросклеротическим поражением.

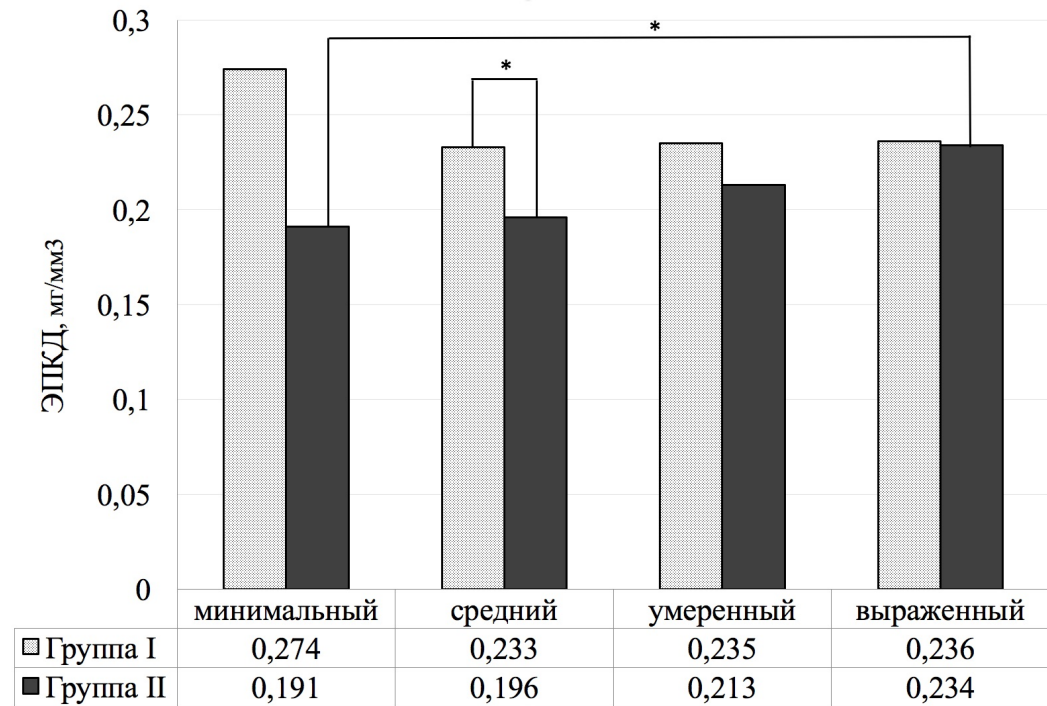


Рисунок 6. – ЭПКД КА в группах в зависимости от степени кальциноза КА по шкале Агатстона. Примечание: * - $p < 0,05$

Расчетный показатель ЭПКД БЦА в группе I был достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в группе II (таблица 11).

Таблица 11 – Значения показателя ЭПКД БЦА в группах сравнения, $\text{мг}/\text{мм}^3$

Группа	М	σ	Me	Q25%	Q75%
I	0,183	0,016	0,183	0,17	0,193
II	0,229	0,036	0,226	0,199	0,247

При разделении групп на подгруппы по значению КИ БЦА менее 500 и более 500 единиц Агатстона достоверных различий в группе I не отмечали. В группе II выявлено достоверно большие значения показателя ЭПКД БЦА при увеличении КИ БЦА более 500 (рисунок 7).

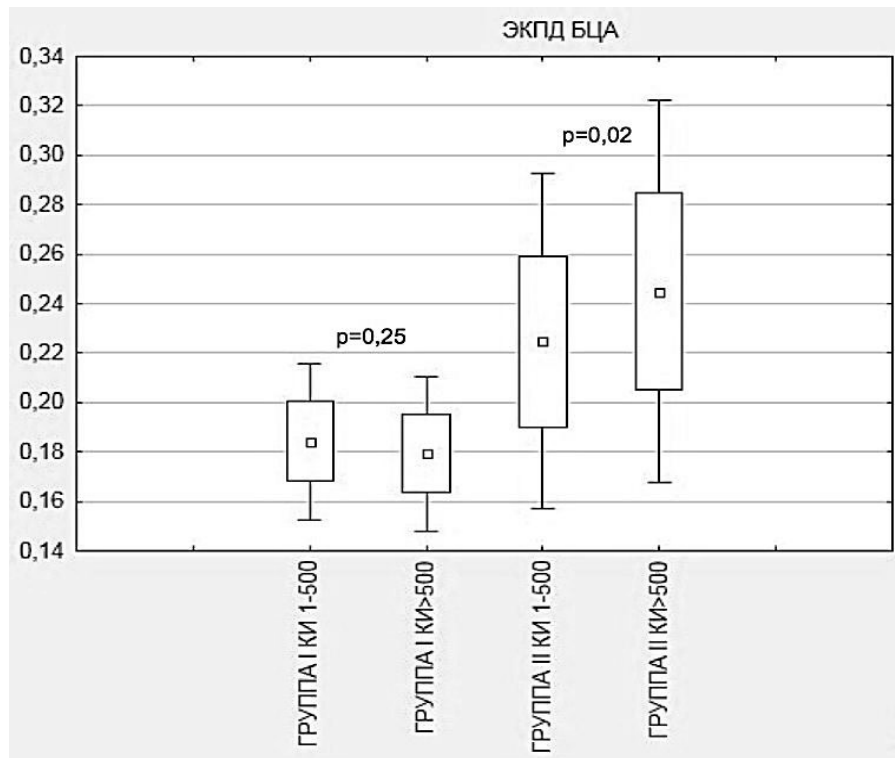


Рисунок 7. – ЭКПД БЦА в группах при значениях КИ БЦА менее и более 500

Значения ЭКПД БЦА у больных группы I не коррелировали с показателями КИ БЦА ($r = -0,03$, $p > 0,05$), тогда как у пациентов в группе II прослеживалась достоверная прямая связь ЭКПД и КИ каротидных артерий ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

В отличие от расчетного показателя ЭКПД, сравнительный анализ кальцинированной части атеросклеротических бляшек коронарных артерий с использованием измерения рентгеновской плотности на основании шкалы Хаунсфилда не позволил выявить достоверных различий в группах. Исходно высокая плотность кальцинатов, обусловленная эффектом поглощения рентгеновского излучения, определяется компактным расположением субстрата бляшки. В группе I рентгеновская плотность кальцинатов коронарных артерий была равна 537,2 (311,3; 684,0) НУ, в группе II 551,9 (295,1; 667,3) НУ ($p = 0,23$). Кроме того, при увеличении степени кальциноза рентгеновская плотность достоверно не изменялась в обеих группах. Рентгеновская плотность кальцината является для характеристики бляшки в большей степени пороговым значением для определения

наличия кальцината и отличия его от мягкотканного компонента и окружающих тканей.

Измерение рентгеновской плотности кальцинатов бляшек сонных артерий не позволило выявить значимых различий ($p > 0,05$) между пациентами с сахарным диабетом (423,7 (231,2; 622,4) HU) и без нарушений углеводного обмена (492,3 (181,3; 671,1) HU). Сравнительный анализ показателей рентгеновской плотности кальцинатов брахиоцефальных и коронарных артерий также не показал существенных различий в обеих группах. Но если в отношении денситометрических показателей кальциевых депозитов бляшек коронарных артерий уже было отмечено нами то, что они существенно не меняются при увеличении степени кальциноза, то для оценки динамики рентгеновской плотности кальцинатов каротидных артерий мы использовали два аналитических метода. Путем сравнения результатов денситометрии кальцинатов при КИ БЦА 1-500 и при КИ БЦА >500 мы не выявили значимых различий для обеих групп пациентов. С использованием корреляционного анализа мы оценили связь КИ БЦА и HU. Можно было предположить, что в отличие от коронарных артерий, где кальцинаты и сами атеросклеротические субстраты имеют меньшие размеры, но большую протяженность, бляшки каротидных артерий более крупные и локализованные. Таким образом, изменение плотности кальцинатов проекции атеросклеротической бляшки по данным рентгеновского исследования наглядно прослеживается в каротидном бассейне. Но по результатам корреляционного анализа достоверной связи изменения КИ БЦА и HU установить не удалось. Для группы I $r = -0,12$, $p > 0,05$; для группы II $r = 0,04$, $p > 0,05$.

3.3 Показатели минеральной плотности костной ткани

Всем пациентам, включенным в исследование, при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выполняли оценку

минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проксимального отдела бедренной кости и поясничных позвонков.

В таблице 12 приведена сравнительная оценка изучаемых параметров МПКТ у пациентов I и II групп.

Таблица 12. – Данные двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, Me (Q25%; Q75%)

Показатели денситометрии		Группа I, n=65	Группа II, n=186	p
Позвоночник	МПКТ, г/см ³	1,002 (0,902; 1,182)	0,969 (0,879; 1,106)	0,008
	T-критерий	-0,94 (-1,43; -0,05)	-1,07 (-1,54; -0,40)	0,014
Бедренная кость	МПКТ, г/см ³	0,928 (0,847; 1,029)	0,858 (0,779; 0,928)	0,000005
	T-критерий	-1,47 (-2,12; -0,63)	-2,01 (-2,71; -1,49)	0,000020

У пациентов с диабетом (группа I) отмечали достоверно большую плотность костей бедра и позвоночника как в абсолютных значениях МПКТ, так и по значениям T-критерия. При разделении обеих групп на подгруппы пациентов с остеопорозом (ОП), остеопенией (ОПе) и нормальной плотностью кости с использованием T-критерия было отмечено преобладание в обеих группах больных с ОПе. В то же время, в группе I по сравнению с группой II достоверно чаще наблюдали у пациентов нормальные значения МПКТ, а критерии ОП встречались в меньшем числе наблюдений (таблица 13).

При оценке связи показателей остеоденситометрии с возрастом и ИМТ пациентов выяснили, что для больных без СД характерно прогрессирование остеопенического синдрома соответственно старению организма и избыточной массе тела. Так для T-критерия бедра коэффициенты корреляции с возрастом и ИМТ составили $r = -0,19$ и $r = -0,17$ при $p < 0,05$. В отношении тех же показателей в группе I выявить достоверную связь не удалось.

Таблица 13. – Распространенность остеопенического синдрома

Подгруппа	Группа I, n=65	Группа II, n=186	p
ОП, n (%)	9 (13,8)	59 (31,7)	0,005
ОПе, n (%)	38 (58,5)	103 (55,4)	0,664
Норма, n (%)	18 (27,7)	24 (12,9)	0,006

3.4 Оценка взаимосвязи атерокальциноза коронарных и каротидных артерий и минеральной плотности костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Была проведена оценка взаимосвязи показателей кальциноза каротидного и коронарного русла у больных исследуемых групп с использованием ранговых корреляций Спирмена. Полученные данные, представленные в корреляционной матрице, указывают на наличие прямой связи между процессами кальцификации русла различных сосудистых бассейнов (таблица 14).

Таблица 14. – Корреляционная матрица количественных показателей кальциноза КА и БЦА по данным МСКТ

Группа		КИ БЦА	ОКД БЦА	ЭМКД БЦА	ЭПКД БЦА
I	КИ КА	0,331*	0,342*	0,341*	-0,171
	ОКД КА	0,336*	0,347*	0,346*	-0,169
	ЭМКД КА	0,342*	0,354*	0,353*	-0,178
	ЭПКД КА	0,0593	0,0678	0,054	-0,236
II	КИ КА	0,349*	0,349*	0,348*	0,239*
	ОКД КА	0,355*	0,358*	0,357*	0,248*
	ЭМКД КА	0,345*	0,348*	0,346*	0,237*
	ЭПКД КА	0,206*	0,199*	0,203*	0,067

Примечание: * - $p < 0,05$

С целью определения наличия корреляционных связей между изменениями МПКТ по данным остеоденситометрии и количественными показателями кальциноза сосудистых бассейнов были построены корреляционные матрицы для каждой из групп (таблица 15).

Таблица 15. – Корреляционная матрица количественных показателей кальциноза КА, БЦА и данных остеоденситометрии

Группа		Т-кр. бедро	МПКТ бедро	Т-кр. L1-L4	МПКТ L1-L4
I	КИ КА	-0,09	-0,09	-0,02	-0,02
	ОКД КА	-0,09	-0,09	-0,01	-0,02
	ЭМКД КА	-0,11	-0,12	-0,01	-0,02
	КИ БЦА	-0,35 *	-0,33*	-0,28*	-0,25*
	ОКД БЦА	-0,37*	-0,35*	-0,31*	-0,27*
	ЭМКД БЦА	-0,31*	-0,29*	-0,25*	-0,21*
II	КИ КА	-0,29*	-0,26*	-0,23*	-0,22*
	ОКД КА	-0,29*	-0,26*	-0,23*	-0,21*
	ЭМКД КА	-0,30*	-0,27*	-0,22*	-0,22*
	КИ БЦА	-0,22*	-0,22*	-0,22*	-0,21*
	ОКД БЦА	-0,22*	-0,22*	-0,23*	-0,23*
	ЭМКД БЦА	-0,18*	-0,18*	-0,21*	-0,21*

Примечание: * - $p < 0,05$

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного сосудистых бассейнов при отсутствии сопутствующего сахарного диабета существует достоверная обратная связь между кальцинозом как коронарных, так и каротидных артерий и показателями плотности костной ткани. При коморбидном

влиянии СД 2 типа отмечена обратная связь МПКТ только с кальцинозом брахиоцефальных артерий. Более сильная связь отмечается в отношении МПКТ бедренной кости, структура которой на 75% состоит из кортикальной (компактной) костной ткани, чем связь кальциноза сосудов и МПКТ позвонков, в которых кортикальная ткань представлена не более 60% [19].

Это послужило основанием использовать для дальнейшего анализа в качестве диагностического критерия нарушения минеральной плотности костей показатели костной плотности проксимального отдела бедренной кости (Т-критерий бедро, МПКТ бедро).

Для поиска различий в средних уровнях показателей кальциноза в исследуемых группах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия СД и изменения МПКТ применялся двухфакторный дисперсионный анализ. Двухфакторный дисперсионный анализ позволяет ответить на 3 вопроса:

- 1) влияет ли первый фактор (СД) на исследуемый показатель;
- 2) влияет ли второй фактор (ОП, ОПе, Норма) на исследуемый показатель;
- 3) влияет ли взаимосвязь факторов.

При исследовании различий в средних значениях КИ КА в зависимости от наличия/отсутствия СД и наличия/отсутствия остеопороза или остеопении дисперсионный анализ показал, что значимых различий при разбиении пациентов на подгруппы по МПКТ (ОП, ОПе и Норма) не выявлено ($p=0,136$). Значимых различий в группах с наличием/отсутствием СД также не выявлено ($p=0,27$). Однако отмечено статистически значимое влияние взаимосвязи данных факторов ($p=0,049$).

В таблице 16 представлены средние значения показателей КИ КА коронарных и каротидных артерий с выделением подгрупп ОП, ОПе, нормальная МПКТ.

Таблица 16. – Показатели КИ КА

Показатель	Уровень	Уровень	n	КИ КА, М	КИ КА, σ
Всего			251	633,89	795,32
ОП	1		68	942,74	1132,05
ОПе	2		141	563,45	574,28
Норма	3		42	370,33	624,62
Группа I		1	65	542,44	617,99
Группа II		0	186	665,85	847,76
ОП*Группа I	1	1	9	435,40	313,91
ОП*Группа II	1	0	59	1020,14	1191,96
ОПе*Группа I	2	1	38	635,47	691,19
ОПе*Группа II	2	0	103	536,88	526,04
Норма*Группа I	3	1	18	399,54	551,90
Норма*Группа II	3	0	24	348,43	684,96

Применение двухфакторного дисперсионного анализа к показателю КИ КА позволило сделать следующие выводы: фактор наличия диабета у пациента не влияет на исследуемый показатель ($p=0,136$), принадлежность пациента к подгруппе по МПКТ (ОП, ОПе, Норма) также не оказывает значимого влияния на выраженность кальциноза коронарных артерий. Однако на КИ КА оказывает значимое влияние взаимосвязь факторов диабета и остеопенического синдрома ($p=0,049$). Так наибольшее среднее значение КИ КА у пациентов без диабета (II группа) наблюдается в подгруппе с ОП, в то время как у пациентов с наличием СД 2 типа при наличии ОП среднее значение показателя КИ КА близко к среднему значению показателя в подгруппе «Норма» (рисунок 8).

Средние значения расчетного показателя ЭПКД коронарных артерий пациентов основной выборки приведены в таблице 17.

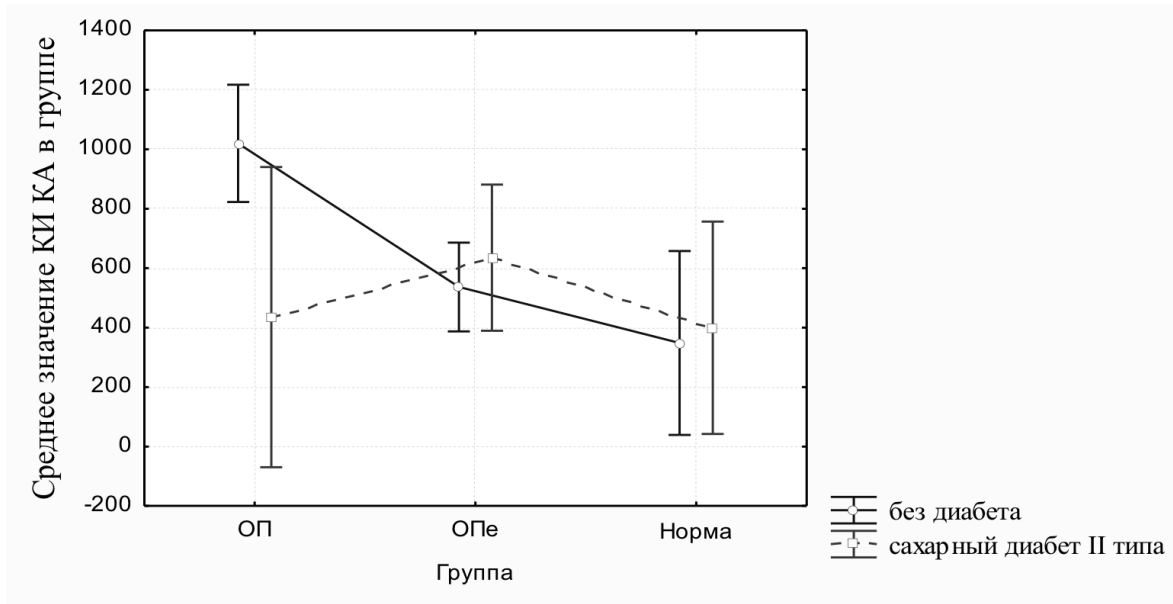


Рисунок 8. – Средние значения КИ КА в группах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа и изменения МПКТ

Таблица 17. – Показатели ЭПКД КА

Показатель	Уровень	Уровень	n	ЭПКД КА М	ЭПКД КА σ
Всего			238	0,224	0,044
ОП	1		66	0,231	0,058
ОПе	2		139	0,223	0,039
Норма	3		33	0,216	0,032
Группа I		1	63	0,236	0,029
Группа II		0	175	0,220	0,048
ОП*Группа I	1	1	8	0,246	0,020
ОП*Группа II	1	0	58	0,229	0,061
ОПе*Группа I	2	1	38	0,239	0,032
ОПе*Группа II	2	0	101	0,217	0,040
Норма*Группа I	3	1	17	0,225	0,023
Норма*Группа II	3	0	16	0,205	0,038

На ЭПКД КА оказывает статистически значимое влияние только наличие СД ($p=0,015$). Наименьшие значения показателей наблюдаются в группе пациентов без СД независимо от наличия/отсутствия остеопенического синдрома у пациентов. Среднее значение ЭПКД КА в группе пациентов с СД выше, чем в соответствующей группе пациентов без нарушения углеводного обмена (рисунок 9).

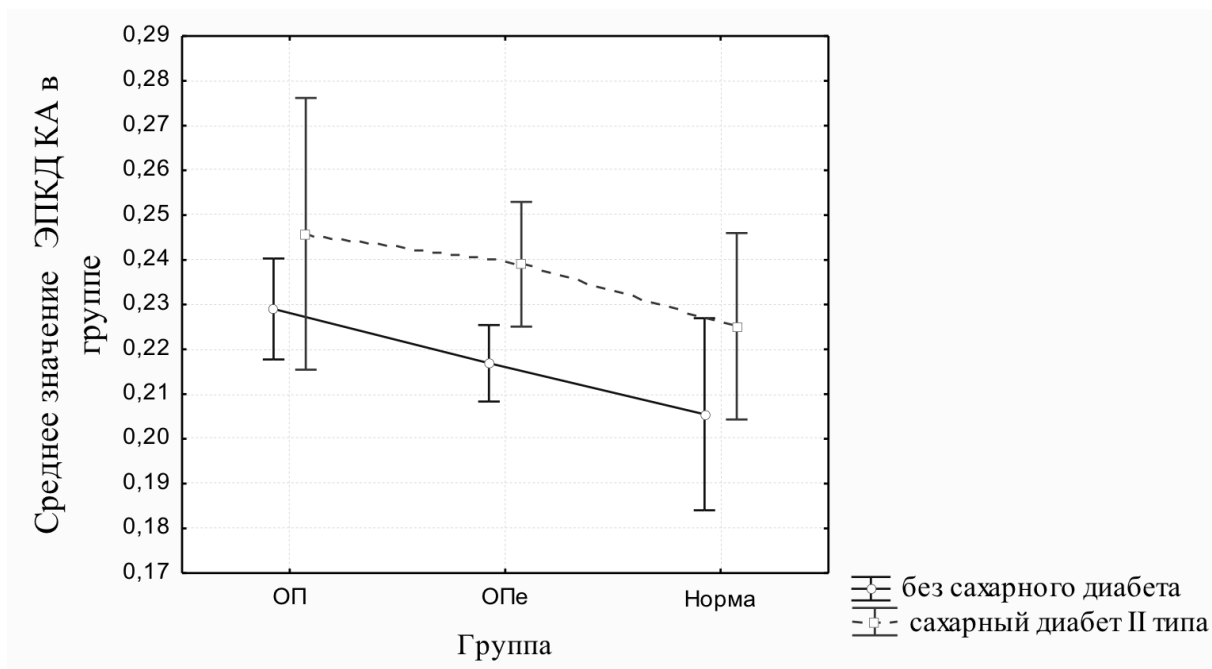


Рисунок 9. – Средние значения ЭПКД КА в группах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа и изменения МПКТ

При оценке количественных показателей кальциноза каротидных артерий дисперсионный анализ показал, что на КИ БЦА оказывают статистически значимое влияние как наличие СД ($p=0,0001$), так и наличие остеопенического синдрома ($p=0,0001$) (рисунок 10).

Вместе с тем, на ЭПКД БЦА оказывает влияние только наличие СД ($p=0,04$) (рисунок 11).

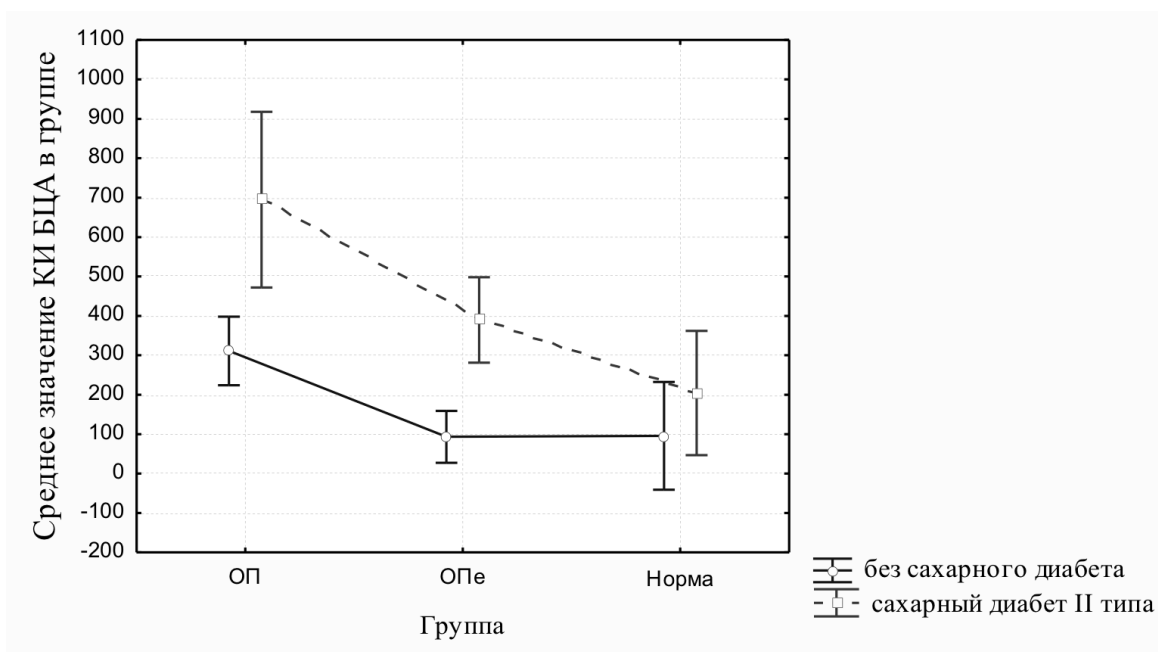


Рисунок 10. – Средние значения КИ БЦА в группах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа и изменения МПКТ

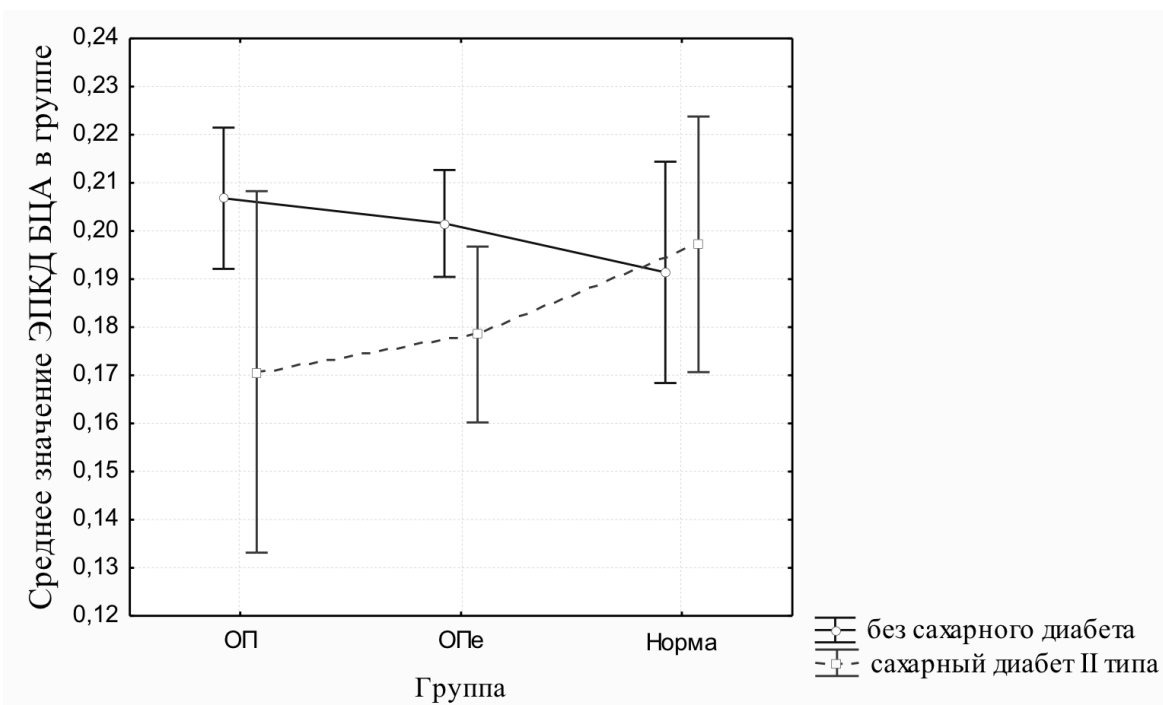


Рисунок 11. – Средние значения ЭПКД БЦА в группах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа и изменения МПКТ

Средние значения КИ БЦА и ЭПКД БЦА представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18. – Показатели КИ БЦА

Показатель	Уровень	Уровень	n	КИ БЦА, М	КИ БЦА, σ
Всего			251	219,07	368,36
ОП	1		68	361,91	545,04
ОПе	2		141	173,06	263,50
Норма	3		42	142,28	240,19
Группа I		1	65	380,60	341,39
Группа II		0	186	162,63	361,49
ОП*Группа I	1	1	9	694,93	405,60
ОП*Группа II	1	0	59	311,11	548,31
ОПе*Группа* I	2	1	38	389,61	310,61
ОПе*Группа II	2	0	103	93,17	190,74
Норма*Группа I	3	1	18	204,40	256,92
Норма*Группа II	3	0	24	95,69	220,84

Таблица 19. – Показатели ЭПКД БЦА

Показатель	Уровень	Уровень	n	ЭПКД БЦА, М	ЭПКД БЦА, σ
Всего			251	0,197	0,058
ОП	1		68	0,202	0,054
ОПе	2		141	0,195	0,054
Норма	3		42	0,194	0,072
Группа I		1	65	0,183	0,016
Группа II		0	186	0,202	0,066
ОП*Группа I	1	1	9	0,171	0,005
ОП*Группа II	1	0	59	0,207	0,057
ОПе*Группа I	2	1	38	0,178	0,013
ОПе*Группа II	2	0	103	0,202	0,062
Норма*Группа I	3	1	18	0,197	0,015
Норма*Группа II	3	0	24	0,191	0,096

3.5 Прогностическое моделирование наличия остеопенического синдрома у пациентов с кальцинозом коронарных и каротидных артерий

С учетом влияния сахарного диабета на МПКТ и кальциноз коронарных и сонных артерий было предложено создание прогностических моделей для определения вероятности наличия остеопенического синдрома у пациентов с верифицированным атерокальцинозом отдельно для больных с СД 2 типа и пациентов без сопутствующего диабета. В первую очередь решено определить прогноз остеопенического синдрома у больных без диабета.

Для выбора факторов, влияющих на минеральную плотность костной ткани (Т-критерий бедро), применяли множественный регрессионный анализ, метод пошагового включения. Пошаговый метод в отличие от стандартного, оставляющего в модели всю группу факторов, позволяет из данной группы, отобрать наиболее значимые, влияющие на Т-критерий бедра.

На первоначальном этапе исследования в данную группу факторов были включены показатели: КИ КА, ОКД КА, ЭМКД КА, ЭПКД КА, КИ БЦА, ОКД БЦА, ЭМКД БЦА, ЭПКД БЦА, ИМТ, КИМ, наличие стенозов каротидных артерий.

Основные результаты применения множественного регрессионного анализа для группы пациентов без СД представлены в таблице 20 ($R=0,753$; $R^2=0,567$; скорректированный $R^2=0,506$; $F=9,52$ $p=0,000001$).

Анализ результатов, представленных в таблице, позволяет сделать следующие выводы. Построенная модель является адекватной (проверка адекватности модели осуществляется с помощью критерия Фишера), значение статистики Фишера равно $F=9,52$, уровень значимости $p<0,000001$.

Регрессионный анализ оставил в качестве наиболее значимых факторов, влияющих на расчетное значение Т-критерия бедра, ИМТ, ЭПКД КА, ОКД БЦА, ЭМКД БЦА, наличие стенозов каротидных артерий равных или превышающих 30%. Чем выше ИМТ, больше ЭПКД КА, больше ОКД БЦА, меньше ЭМКД БЦА, и определяется хотя бы один стеноз со стороны сонных артерий, тем выше риск

развития остеопороза (ниже значение Т-критерия). Коэффициент множественной корреляции при этом равен 0,753, что говорит о высокой прогностической способности модели.

Таблица 20. – Основные результаты регрессионного анализа для группы II

Показатель	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	Коэффициент В	Стандартная ошибка В	статистика Стьюдента	Уровень значимости (p)
Св. член			0,52	0,638	0,815	0,416
ИМТ (X1)	-0,169	0,067	-0,043	0,017	-2,514	0,013
ЭПКД КА (X2)	-0,206	0,072	-4,888	1,704	-2,868	0,0046
ОКД БЦА (X3)	-1,118	0,382	-0,004	0,001	-2,926	0,0039
ЭМКД БЦА (X4)	1,067	0,379	0,015	0,005	2,818	0,0054
Стеноз БЦА (X5)	-0,276	0,07	-0,528	0,134	-3,949	0,0001

Используя выделенные регрессионным анализом факторы, нами была построена модель, позволяющая по измеренным значениям выделенных факторов, прогнозировать у пациентов без СД риск наличия остеопенического синдрома:

$$\text{«Т-критерий»} = 0,52 - 0,043 * X1 - 4,888 * X2 - 0,004 * X3 + 0,015 * X4 - 0,528 * X5,$$

где X1 – ИМТ,

X2 – ЭПКД КА,

X3 – ОКД БЦА,

X4 – ЭМКД БЦА,

X5 – наличие/отсутствие стеноза БЦА.

Рассмотрим на примере, как с помощью данной регрессионной модели можно прогнозировать значение показателя Т-критерия бедра у пациентов без СД.

Пример: Пациент С., 63 года.

ИМТ (X1)=21,1, ЭПКД КА (X2) =0,269, ОКД БЦА (X3) = 859,9; ЭМКД БЦА (X4) = 209,5, Стенозы БЦА (X5) = 1-«наличие стеноза».

«Т-критерий» = $0,52-0,043*21,1-4,888*0,269-0,004*859,9+0,015*209,5-0,528*1$
 $\approx -2,53$

Действительное значение Т-критерия для данного пациента равно -2,51. У данного пациента диагностируется остеопороз.

Для выбора граничных значений показателей, характеризующих точки, по которым можно осуществлять прогноз риска наличия латентной формы остеопенического синдрома (остеопении) у пациента без СД, применялся ROC-анализ (таблица 21).

Таблица 21. – Граничные значения показателей количественной оценки кальциноза КА и БЦА для прогноза наличия остеопении по результатам ROC-анализа

Показатель	Граничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь
КИ КА	177,35	72,4	70,7	0,762
ОКД КА	160,25	71,4	69,0	0,725
ЭМКД КА	30,95	74,4	69,0	0,732
ЭПКД КА	0,193	72,8	50	0,593
КИ БЦА	5,5	60,2	62,1	0,710
ОКД БЦА	112,3	55,1	57,8	0,589
ЭМКД БЦА	0,99	70,4	62,1	0,638
ЭПКД БЦА	0,193	70,4	62,1	0,668

Результаты проведенного ROC-анализа указали на то, что наиболее высокой прогностической способностью для прогноза остеопении обладают показатели КИ КА (площадь 0,762) и ЭМКД КА (площадь 0,732). Однако использование одного критерия для прогноза при влиянии нескольких факторов требует создания модели, основанной на результатах комплексного подхода.

Для выбора наиболее значимых факторов, с помощью которых можно прогнозировать наличие у пациента без СД остеопении, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Данный вид регрессии позволяет оценить вероятность прогноза наступления рассматриваемого события Y (наличие у пациента остеопении $Y=1$, отсутствие у пациента остеопении $Y=0$) в зависимости от значений выделенной группы факторов. В качестве группы факторов, предположительно влияющих на развитие у пациентов остеопении, были отобраны: ИМТ пациента, наличие стенозов каротидных артерий, КИМ, КИ КА, ОКД КА, ЭМКД КА, ЭПКД КА, КИ БЦА, ОКД БЦА, ЭМКД БЦА, ЭПКД БЦА

Для пациентов без СД основные результаты бинарной логистической регрессии представлены в таблице 22.

Таблица 22. – Основные результаты регрессионного анализа в группе II

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)
Стенозы (X1)	0,883	0,539	2,676	0,102
КИ КА (X2)	0,002	0,001	6,372	0,012
КИ БЦА (X3)	0,033	0,015	4,489	0,034
ЭМКД БЦА (X4)	-0,137	0,061	5,056	0,025
Константа	0,179	0,328	0,298	0,585

Регрессионный анализ оставил в качестве факторов, влияющих на вероятность остеопении у пациента с атерокальцинозом коронарных и каротидных артерий: X1 – наличие стенозов, X2 – КИ КА, X3 – КИ БЦА, X4 – ЭМКД БЦА. Данные факторы оказывают значимое влияние на оценку риска наличия остеопении у пациентов без СД. Чем больше значения КИ КА, КИ БЦА, меньше ЭМКД БЦА, тем выше вероятность наличия у пациента остеопении. Наличие у пациента хотя бы одного стеноза сонных артерий, превышающего 30%, также повышает риск наличия остеопенического синдрома.

Используя коэффициенты регрессии, представленные в таблице 22, для каждого пациента без СД, по измеренным значениям факторов может быть вычислена прогнозная вероятность наличия у него остеопении по формуле:

$$P(Y = 1 / X_1, X_2, X_3, X_4) = \frac{1}{1 + e^{-(0,179 + 0,883 \cdot X_1 + 0,002 \cdot X_2 + 0,033 \cdot X_3 - 0,137 \cdot X_4)}}$$

где P – прогнозная вероятность,

X1 – наличие стенозов,

X2 – КИ КА, X3 – КИ БЦА,

X4 – ЭМКД БЦА.

Значение вероятности P изменяется в пределах от 0 до 1. Если прогнозная вероятность больше 0,5, то пациент будет отнесен к группе пациентов с остеопенией. При данном пороге классификации чувствительность модели равна 98%, специфичность модели равна 6,9%. Специфичность модели является низкой, поэтому для оценки адекватности модели и выбора наилучшего порога отсечения был проведен ROC-анализ.

На рисунке 12 представлен график ROC-кривой, а в таблице 23 результаты ROC-анализа.

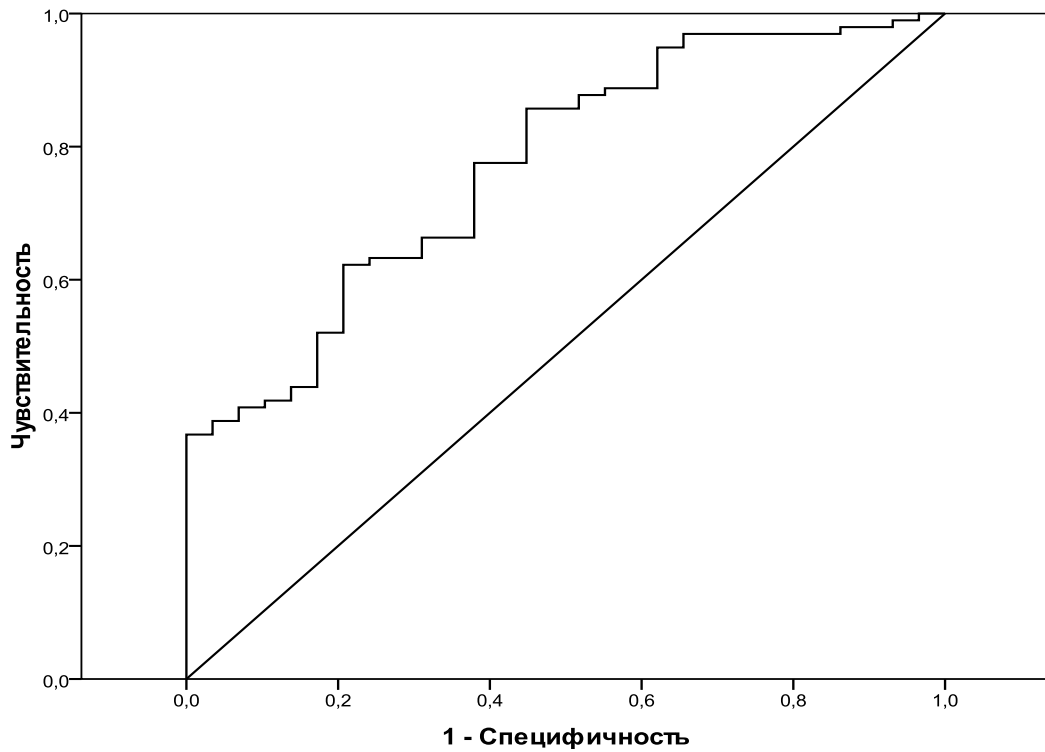


Рисунок 12. – Площадь ROC-кривой

Таблица 23. – Результаты ROC-анализа

Площадь	σ	p	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,792	0,047	0,0001	0,700	0,884

Площадь под ROC-кривой равна 0,792, что говорит о хорошем качестве модели. Первоначальная специфичность модели может быть улучшена путем изменения порога классификации.

В таблице 24 представлены значения чувствительности и специфичности для различных порогов отсечения.

Таблица 24. – Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога отсечения

Порог классификации	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	0,000
...
0,5755366	0,939	0,379
...
0,6335987	0,847	0,552
0,6398255	0,837	0,552
0,6437049	0,827	0,552
0,6491012	0,816	0,552
0,6544605	0,806	0,552
0,6875969	0,802	0,721
0,7012979	0,765	0,621
...
0,9995781	0,010	1,000
1,0000000	0,000	1,000

Изменяя порог классификации с 0,5 на 0,688, можно повысить специфичность модели до 72,1% при этом чувствительность модели будет равна 80,2%. Таким образом, если значение вероятности (P) будет больше 0,688, то у данного пациента прогнозируется наличие остеопении.

Через анализ распределения были получены диапазоны разбиения вероятностей неблагоприятного исхода с их качественной характеристикой с позиций риска наличия у пациента остеопении (таблица 25).

Таблица 25. – Оценка риска наличия остеопении у пациентов без диабета

Диапазон изменения вероятности	Качественная характеристика диапазона	% пациентов	
		без остеопении	с остеопенией
< 0,688	Низкий риск остеопении	62,1	23,5
0,688-0,905	Средний риск остеопении	37,9	39,8
> 0,905	Высокий риск остеопении	0	36,7

Рассмотрим, как с помощью построенной модели прогнозировать наличие/отсутствие у пациентов остеопении.

Пример 1: Пациент Г., 56 лет.

Стенозы отсутствуют; КИ КА (X_2) = 43,8; КИ БЦА (X_3) = 82; ЭМКД БЦА (X_4) = 26.

$$P(Y = 1 / X_1 = 0, X_2 = 43,8, X_3 = 82, X_4 = 26) = \frac{1}{1 + e^{-(0,179 + 0,883 \cdot 0 + 0,002 \cdot 43,8 + 0,033 \cdot 82 - 0,137 \cdot 26)}} \approx \frac{1}{1 + e^{-(-0,589)}} \approx \frac{1}{1 + 1,803} \approx 0,356$$

Так как вероятность для данного пациента меньше 0,688, то данный пациент будет классифицирован как пациент без остеопении. По рассчитанной вероятности у данного пациента прогнозируется низкий риск развития остеопении.

По данным остеоденситометрии у пациента нет признаков остеопенического синдрома (T -критерий бедра = -0,48)

Пример 2: Пациент Л., 50 лет.

Стенозы отсутствуют; КИ КА (X_2) = 1175; КИ БЦА (X_3) = 78; ЭМКД БЦА (X_4) = 6.

$$P(Y = 1 / X_1 = 0, X_2 = 1175, X_3 = 78, X_4 = 6) = \frac{1}{1 + e^{-(0,179 + 0,883 \cdot 0 + 0,002 \cdot 1175 + 0,033 \cdot 78 - 0,137 \cdot 6)}} \approx \frac{1}{1 + e^{-(4,281)}} \approx \frac{1}{1 + 0,014} \approx 0,986$$

Так как вероятность для данного пациента больше 0,688, то данный пациент будет классифицирован как пациент с остеопенией. По рассчитанной вероятности у данного пациента прогнозируется высокий риск развития остеопении.

По данным остеоденситометрии у пациента верифицирован остеопороз (Т-критерий бедра = -2,48).

Аналогичным способом была рассчитаны качественная и количественная прогностические модели для определения вероятности наличия признаков остеопенического синдрома у пациентов с СД 2 типа.

Для выбора факторов, связанных с количественным значением Т-критерия бедренной кости, в группе пациентов с СД применялся множественный регрессионный анализ, метод пошагового включения. Основные результаты пошагового метода представлены в таблице 26 ($R= 0,722$; $R^2= 0,521$; скорректированный $R^2= 0,506$; $F=33,8$ $p=0,000001$).

Таблица 26. – Основные результаты множественного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	Коэффициент В	Стандартная ошибка В	Статистика Стьюдента	Уровень значимости (p)
Св. член			-8,97465	1,081483	-8,29847	0,000000
ЭМКД БЦА (X1)	-0,319685	0,087885	-0,00633	0,001741	-3,63754	0,000562
ЭПКД БЦА (X2)	0,651910	0,087885	43,61683	5,880043	7,41777	0,000000

В группе пациентов с СД 2 типа множественный регрессионный анализ оставил в качестве наиболее значимых факторов, влияющих на плотность костной

ткани только два показателя: ЭМКД БЦА и ЭПКД БЦА. Чем больше ЭПКД БЦА и меньше ЭМКД БЦА, тем выше плотность костей пациента (больше значение Т-критерия).

Построенная модель является адекватной, значение статистики Фишера равно $F=9,52$, уровень значимости $p<0,000001$, коэффициент множественной корреляции равен $0,722$.

Используя выделенные регрессионным анализом факторы, можно построить модель, позволяющую по измеренным значениям показателей, прогнозировать у пациентов с СД 2 типа рассчитать прогнозное значение Т-критерия бедренной кости:

$$\text{«Т-критерий»} = -8,97 - 0,0063 * X1 + 43,6168 * X2,$$

где $X1$ – ЭМКД БЦА,

$X2$ – ЭПКД БЦА.

Рассмотрим на примере, как с помощью данной регрессионной модели можно прогнозировать значение показателя Т-критерия бедра у пациентов с сахарным диабетом второго типа

Пример 1: Пациент Р., 63 года

$$X1 = \text{ЭМКД БЦА} = 56,38 \text{ и } X2 = \text{ЭПКД БЦА} = 0,2073$$

$$\text{«Т-критерий»} = -8,97 - 0,0063 * 56,38 + 43,6168 * 0,2073 \approx 0,29$$

Прогноз: у пациента Р. нет данных в пользу остеопенического синдрома.

Действительное значение Т-критерия для данного пациента равно $-0,33$ (данных за остеопенический синдром нет).

Пример 2: Пациент Б., 56 лет

$$X1 = \text{ЭМКД БЦА} = 115,52 \text{ и } X2 = \text{ЭПКД БЦА} = 0,1692$$

$$\text{«Т-критерий»} = -8,97 - 0,0063 * 115,52 + 43,6168 * 0,1692 \approx -2,32$$

Прогноз: данный пациент будет отнесен в группу пациентов с остеопеническим синдромом.

Действительное значение Т-критерия для данного пациента равно $-2,55$ (признак остеопороза).

С использованием ROC-анализа был проведен выбор граничных значений показателей, характеризующих точки, по которым можно осуществлять прогноз риска выявления у пациента с СД 2 типа остеопении (таблица 27).

Наиболее высокой прогностической способностью в отношении вероятности наличия остеопении в группе пациентов с СД 2 типа обладают показатели ОКД БЦА и ЭПКД БЦА.

Таблица 27. – Граничные значения показателей количественной оценки кальциноза КА и БЦА для прогноза наличия остеопении по результатам ROC-анализа

Показатель	Граничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь
КИ КА	187,6	68,4	61,1	0,636
ОКД КА	160,9	68,4	61,1	0,626
ЭМКД КА	32,74	73,7	61,1	0,633
ЭПКД КА	0,23	65,8	61,1	0,677
КИ БЦА	147,4	71,1	61,1	0,692
ОКД БЦА	137,95	68,4	61,1	0,705
ЭМКД БЦА	31,45	63,2	61,1	0,687
ЭПКД БЦА	0,193	77,8	71,1	0,826

Для выбора наиболее значимых показателей, с помощью которых можно оценить вероятность риска развития у пациента с СД остеопении, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. В качестве факторов, предположительно влияющих на риск развития остеопении, были отобраны: ИМТ пациента, наличие стенозов каротидных артерий, КИМ, КИ КА, ОКД КА, ЭМКД КА, ЭПКД КА, КИ БЦА, ОКД БЦА, ЭМКД БЦА, ЭПКД БЦА. В качестве метода построения регрессии использовался пошаговый метод Forward LR.

Для данной группы пациентов основные результаты бинарной логистической регрессии представлены в таблице 28.

Таблица 28. – Основные результаты регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)
ЭМКД БЦА (X1)	-0,514	0,265	3,770	0,052
ЭПКД БЦА (X2)	-62,850	37,603	2,794	0,095
ОКД БЦА (X3)	0,110	0,054	4,117	0,042
Константа	10,655	6,919	2,372	0,124

Регрессионный анализ оставил в качестве факторов, значимо влияющих на вероятность выявления остеопении у пациентов с СД 2 типа: X1 – ЭМКД БЦА, X2 – ЭПКД БЦА, X3- ОКД БЦА. Чем больше значения ОКД БЦА, меньше ЭМКД БЦА и ЭПКД БЦА, тем выше вероятность наличия у пациентов остеопенического синдрома.

Используя коэффициенты регрессии, представленные в таблице 28, для каждого пациента с СД, по измеренным у него значениям факторов, может быть вычислена прогнозная вероятность наличия остеопении по формуле:

$$P(Y / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(10,655 - 0,514 \cdot X1 - 62,85 \cdot X2 + 0,11 \cdot X3)}}$$

где P – прогнозная вероятность наличия остеопенического синдрома,

X1 – ЭМКД БЦА,

X2 – ЭПКД БЦА,

X3- ОКД БЦА.

При пороге классификации 0,5 специфичность модели составляет 72,2%, чувствительность 89,5%. В таблице 29 представлены диапазоны разбиения вероятностей неблагоприятного исхода, полученные через анализ распределения, с их качественной характеристикой с позиций риска наличия остеопении.

Таблица 29. – Оценка риска наличия остеопении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Диапазон изменения вероятности	Качественная характеристика диапазона	% пациентов	
		без остеопении	с остеопенией
< 0,6	Низкий риск остеопении	77,8	10,5
0,6-0,75	Средний риск остеопении	16,6	13,2
> 0,75	Высокий риск остеопении	5,6	76,3

В таблице 30 приведены результаты ROC-анализа, а на рисунке 13 – график ROC-кривой. Площадь под кривой равна 0,931, что говорит об очень хорошем качестве модели.

Таблица 30. – Результаты ROC-анализа

Площадь	σ	p	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,931	0,032	0,0001	0,868	0,994

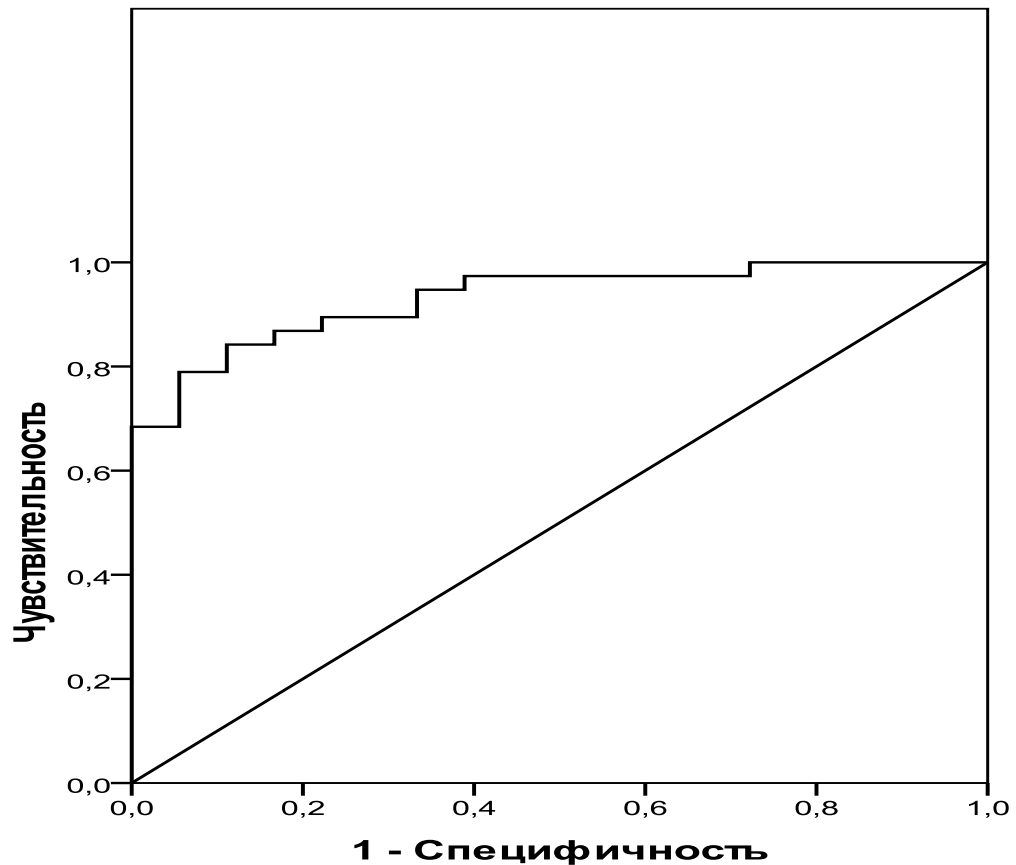


Рисунок 13. – Площадь ROC-кривой

Рассмотрим на примерах как с помощью построенной модели бинарной логистической регрессии прогнозировать у пациента риск развития остеопении.

Пример 1: Пациент К., 52 года.

$X1 = \text{ЭМКД БЦА} = 66,44$; $X2 = \text{ЭПКД БЦА} = 0,183$; $X3 = \text{ОКД БЦА} = 362,6$

$$P(Y / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(10,655 - 0,514 \cdot 66,4 - 62,85 \cdot 0,183 + 0,11 \cdot 362,6)}} \approx \frac{1}{1 + e^{-4,91}} \approx 0,993.$$

Прогноз: для данного пациента прогнозируется высокий риск наличия остеопенического синдрома.

По данным остеоденситометрии T-критерий данного пациента составляет -1,23 (признаки остеопении).

Пример 2: Пациент М., 75 лет.

$X1 = \text{ЭМКД БЦА} = 18,5$; $X2 = \text{ЭПКД БЦА} = 0,202$; $X3 = \text{ОКД БЦА} = 91,4$

$$P(Y / X_1, X_2, X_3) = \frac{1}{1 + e^{-(10,655 - 0,514 \cdot 18,5 - 62,85 \cdot 0,202 + 0,11 \cdot 91,4)}} \approx \frac{1}{1 + e^{1,5}} \approx 0,18.$$

Прогноз: для данного пациента прогнозируется низкий риск наличия остеопенического синдрома.

По данным остеоденситометрии T-критерий данного пациента находится в пределах нормативных значений (T-критерий = 0,55).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современные зарубежные и отечественные литературные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи процессов атеросклеротической кальцификации и снижении плотности костной ткани независимо от пола [8, 42, 43, 45, 78, 143, 149, 159, 180]. Но развитие остеопенического синдрома у женщин в первую очередь связано со снижением уровня эстрогенов с наступлением менопаузы, что приводит к быстрой и необратимой потере костной ткани [223].

С целью устранения влияния постменопаузального гормонального дисбаланса на конечные результаты исследования в исследуемую выборку мы включили только лиц мужского пола (n=251). При разделении всех пациентов по наличию сопутствующего сахарного диабета 2 типа мы получили две группы, неравные по количеству больных (группа I – 65 пациентов, группа II – 186 пациентов), но сопоставимые по возрасту и клиническим проявлениям основного заболевания. Перенесенный ИМ в анамнезе встречался у большинства обследованных пациентов, причем давность его не превышала 1 год в обеих группах. По функциональному классу стенокардии в обеих группах преобладали пациенты с ФК I и ФК II. При этом, отмечали умеренно выраженную хроническую сердечную недостаточность с преобладанием в обеих группах ХСН ФК II (I группа – 61,6%, II группа – 68,8%). При анализе клинико-anamнестических данных пациентов выявлена значительная распространённость в обеих группах артериальной гипертензии (86,2% и 79%), что обусловлено взаимосвязью атеросклеротического поражения и гипертонической болезни [14]. Показатели ИМТ пациентов с диабетом были ожидаемо выше, чем в группе без диабета, но различия средних значений ИМТ в группах не достигали порога значимости. По данным оценки СКФ функция почек была сохранена у всех больных, включая диабетиков. Таким образом, пациенты исследуемой выборки в целом были компенсированы по клиническому состоянию.

При проведении нативного МСКТ сканирования нами были получены данные о высокой распространённости кальциноза коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением как в группе с диабетом 2 типа (97%), так и в группе без диабета (93%). Также в обеих группах отмечены высокие средние значения КИ КА. Количественные характеристики кальциевых депозитов коронарных артерий в группе с сахарным диабетом были несколько ниже аналогичных значений в группе без диабета, однако достоверных различий их выявить не удалось. Следует также отметить, что в обеих группах регистрировалась высокая частота выявления тяжелого, по количеству пораженных артерий, кальциноза с вовлечением трех магистральных венечных артерий или ствола левой КА в сочетании с кальцинозом как минимум одной КА (69,2 и 73,1% соответственно). По данным литературы, сахарный диабет способствует прогрессированию атерокальциноза коронарного русла [167].

В нашем исследовании мы не выявили данных в пользу негативного влияния сахарного диабета 2 типа на выраженность и распространенность кальциноза КА, что, по нашему мнению, является отражением кардиологического профиля пациентов, включенных в исследование.

Более наглядно влияние сахарного диабета 2 типа представлено в результатах количественной оценки кальциноза экстракраниальных сегментов сонных артерий. По данным МСКТ больные с диабетом в 98% наблюдений имели признаки кальцинатов в проекции как минимум одной из каротидных артерий, тогда как у недиабетиков доля таких пациентов составила 57,5%. В группе I также преобладали пациенты с билатеральным кальцинозом. Таким образом, распространенность кальцификации каротидных артерий как в целом, так и по вовлеченности обеих сонных артерий, по нашим данным у пациентов с диабетом была достоверно больше. Результаты исследования Diabetes Heart Study (DHS) у диабетиков указывают на более выраженную кальцификацию как коронарного, так и некоронарного сосудистого русла в сравнении с пациентами без диабета [214]. Но

следует отметить, что в нашей выборке инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе имели только 1,9% больных. Именно отсутствие значимого числа «симптомных неврологических» пациентов в обеих группах нашей выборки позволяет судить о влиянии сахарного диабета 2 типа на выраженность атерокальциноза брахиоцефальных артерий при мультифокальном атеросклерозе. При сравнительном анализе количественных характеристик кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек сонных артерий у диабетиков отмечено достоверно более высокие значения как КИ, так и показателей объема и массы кальцинатов. Кроме этого, следует отметить и то, что для пациентов без диабета характерно более значимое преобладание умеренного кальциноза (КИ БЦА<500) над выраженным кальцинозом (КИ БЦА=501-1000) – 46,7% и 7,5% соответственно, тогда как в группе I подобное соотношение составляет 64,6% и 26,2%.

Процесс кальцификации сосудистого русла в различных артериальных бассейнах развивается неравномерно. По данным Роттердамского исследования (Rotterdam study) у мужчин во всех возрастных группах отмечается преобладание кальциноза коронарных артерий над кальцинозом каротидных артерий [41]. С возрастом кальцификация коронарного русла прогрессирует быстрее. Тем не менее, между ними, по данным различных авторов, отмечается сильная корреляционная связь от $r=0,38$ до $r=0,46$ [32, 41]. В нашем исследовании корреляции КИ по методу Агатстона между кальцинозом КА и БЦА была несколько слабее (группа I – $r=0,33$; группа II – $r=0,35$). Однако следует принимать во внимание ограниченное количество наблюдений в нашем случае по сравнению с крупными многоцентровыми исследованиями. Таким образом, наличие достоверной прямой связи между количественными показателями кальцинатов коронарных и каротидных артерий пациентов обеих групп подтверждает развитие атерокальциноза во всех сосудистых бассейнах на фоне мультифокального атеросклероза. Влияния фактора диабета заключается в некотором ослаблении этой связи за счет более выраженного

прогрессирования атерокальциноза некоронарных, в данном случае каротидных, артерий.

Как уже отмечалось, атерокальциноз является лучевым маркером атеросклероза [21, 221]. Это также подтверждается и данными дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. При ультразвуковом исследовании каротидных артерий визуализация атеросклеротических бляшек у пациентов группы I была отмечена в 93,8% (61 наблюдение), во II группе – 75,3% (140 человек). Из всего числа пациентов с выявленными каротидными бляшками признаков кальциноза не отмечалось только у 9,8% пациентов в I группе и у 17,1% во II группе. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с диабетом преобладали бляшки с небольшим минерализованным компонентом. Это может свидетельствовать как в пользу быстрого нарастания мягкотканного компонента бляшки, так и замедленной кальцификации атеросклеротического субстрата у больных сахарным диабетом. Но отсутствие четких количественных критериев, позволяющих достоверно разграничить типы I и II, II и III, а также операторозависимость данной методики, основанной на личном опыте исследователя и его субъективной интерпретации данных, требует дополнительных объективных показателей, характеризующих атерокальциноз.

В ряде работ в качестве инструмента оценки плотности бляшки используется рентгенологическая плотность кальцината [30, 98, 109, 150, 187]. Именно плотность бляшки в единицах НУ лежит в основе метода Агатстона. Но во всех работах, которые были изучены, рентгеновская плотность кальциевого депозита определяется либо по усредненному [206], либо по пиковому значению этого показателя в проекции кальцинированного участка бляшки [247]. Ни в том, ни в другом случае исследователи не получают информацию о плотности распределении соединений кальция в бляшке в виду ее неоднородности и эффекта суммации сигнала. При этом в большей степени физическую плотность бляшки отражает усредненная рентгеновская плотность. Полученные нами данные о средней рентгеновской

плотности кальцинатов в проекции коронарных и брахиоцефальных артерий не позволили выявить ни особенности кальцификации сосудистого русла различных бассейнов, ни наличия влияния диабета на плотность бляшки по данным шкалы Хаунсфилда. Причина этого, по нашему мнению, кроется в пределе пространственной разрешающей способности метода, которая зависит от размера вокселя в 3D реконструкции. Кроме того, при оценке плотности вокселя происходит завышение показателей радиологических структур в результате присвоения значений в единицах HU всему вокселю, несмотря на частичное его размещение в периферической части участка изучаемой структуры. Рентгеновская плотность кальцината является для характеристики бляшки в большей степени пороговым значением для определения наличия кальцината и отличия его от мягкотканного компонента и окружающих тканей.

Поиск новых аспектов диагностики с получением данных о количественной характеристике структуры бляшки, в частности ее кальцинированной части, привел к расчетному показателю эквивалентной плотности кальциевого депозита, представляющего отношение эквивалентной массы гидроксиапатита кальция к объему кальциевого депозита, полученных при рутинной количественной оценке кальциноза. Данный параметр, несмотря на очевидную простоту его получения, до настоящего времени не использовался в научных исследованиях. По принципу получения наиболее близок к ЭПКД модифицированный индекс Агатстона [206, 247], но при его расчете используется не эквивалентная масса кальцината, а его максимальная рентгеновская плотность. Но в этом случае, ориентируясь на максимальные значения рентгеноконтрастности бляшки, не получают данных о ее плотности. В связи с этим была проведена оценка кальцинированных субстратов атеросклеротических бляшек с использованием расчетного показателя ЭПКД. Анализ данных ЭПКД коронарных артерий показал, что у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа отмечается достоверно более плотные кальциевые депозиты в составе атеросклеротических бляшек. На примере целого

ряда патоморфологических исследований препаратов выделенных атеросклеротических субстратов доказано этапное развитие атеросклеротической бляшки с постепенным образованием в ее проекции кальцинатов, расположение которых на начальных этапах весьма рассеянное [193, 194, 235]. Этот факт находит подтверждение при оценке ЭПКД КА у больных без диабета. Увеличение плотности кальцинатов КА происходит соответственно увеличению степени кальциноза, то есть чем массивнее кальцификация стенок коронарных артерий, тем плотнее становятся сами кальциевые включения. Однако наличие диабета в анамнезе приводит к тому, что плотность депозитов высока даже при минимальном кальцинозе. Такой феномен не может быть объяснен с позиции лучевой диагностики. Причина его кроется в активации процесса кальцификации атеросклеротической бляшки на фоне инсулинрезистентности [158].

Картина кальцификации бляшек каротидных артерий предстает в несколько ином аспекте. По данным оценки ЭПКД БЦА плотность кальцифицированной части бляшки у диабетиков ниже и не нарастает при прогрессировании атеросклероза. С учетом того, что у этих пациентов средние значения объема и массы кальцинатов по данным МСКТ значительно превышают аналогичные значения в группе без диабета, можно говорить о наличии массивных, но «рассеянных» в пределах атеросклеротического субстрата кальцинированных участках. Мягкотканый компонент бляшек в группе с диабетом преобладает и, таким образом, можно сделать вывод о том, что у лиц с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий развивается чаще и сопровождается массивным кальцинозом. Но плотность кальцинатов при этом низкая, что объясняется высоким приростом мягкотканного компонента бляшки с быстрой его минерализацией. В то же время сформировавшиеся депозиты кальция в дальнейшем существенно не меняют свою плотностную характеристику.

Что касается лиц без сопутствующего диабета, плотность кальцинированной части бляшки каротидного русла у них значительно выше, что характеризует

депозиты кальция как более компактные. С увеличением бляшки увеличиваются размеры кальцинатов. Кроме того, и плотность кальциевых депозитов увеличивается вместе с увеличением выраженности кальциноза. Это подтверждается данными проведенного корреляционного анализа, в результате которого отмечена достоверная прямая связь ЭПКД и КИ каротидных артерий ($r=0,51$, $p<0,05$). Выраженный кальциноз косвенно может свидетельствовать о стабильности бляшки и устойчивости ее к разрыву, повреждению покрышки. В исследовании Nandalur K.R. et al. отмечено уменьшение вероятности развития неблагоприятных церебральных событий в 21 раз на фоне высоких значений КИ каротидных артерий [80]. В другом исследовании было отмечено достоверное увеличение очагов белого вещества головного мозга сосудистого генеза, выявленных по данным МРТ, у больных с отсутствием кальцификатов в атеросклеротических бляшках каротидных артерий [160, 228]. Однако имеются противоположные данные и о негативном влиянии массивного кальциноза сосудистого русла на стабильность бляшки [218]. Именно с позиции плотностной характеристики, на наш взгляд, можно в определенной мере объяснить это противоречие.

Выявленный диссонанс данных ЭПКД лиц с диабетом и без следует объяснить с одной стороны вероятным влиянием инсулинрезистентности на прогрессирующее течение атеросклеротического поражения сосудистой стенки [112, 244]. С другой стороны при сахарном диабете формирование кальциевых депозитов в сосудистой стенке происходит не только в проекции интимы, характерном при атеросклерозе, но и в проекции меди (склероз Менкеберга) [21, 140]. Имеющиеся в настоящее время возможности МСКТ не позволяют провести четкую дифференцировку данных субстратов кальцификации и, таким образом, в результате МСКТ сканирования мы получаем совокупную картину рентгенконтрастных участков области бляшки с их плотностными характеристиками.

Но, несмотря на различия в лучевых характеристиках атерокальциноза коронарного и каротидного бассейнов, результаты проведенного корреляционного

анализа прямо указывают на единство процессов минерализации стенок артерий у пациентов обеих групп. Отмечены достоверные прямые корреляции как количественных значений КИ по шкале Агатстон, так и показателей объема и массы кальциевых депозитов коронарных и каротидных артерий не зависимо от наличия сахарного диабета 2 типа. Однако плотность кальциевых депозитов различных сосудистых бассейнов, оцененная с использованием расчетного показателя ЭПКД, взаимосвязана только лишь для пациентов без диабета ($r=0,21$, $p<0,05$). Отсутствие корреляционной связи плотностных характеристик кальцинатов у больных сахарным диабетом 2 типа может быть связано с более крупными размерами атеросклеротических бляшек каротидных артерий, имеющих «рассеянный» тип кальцификации. Тогда как, в артериях сердца бляшки имеют компактные кальцинаты. Подобная картина сложилась благодаря отбору относительно сохраненных пациентов в исследование с исключением больных с выраженной сердечной недостаточностью и предшествующими АКШ или чрезкожными вмешательствами.

Еще один аспект настоящего исследования заключается в определении состояния костной ткани пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением. Потеря костной массы с возрастом связана с процессами старения и угнетения остеогенеза. Но, несмотря на то, что это состояние в целом признается физиологичным для пациентов старческого возраста [204], существует также актуальная проблема развития остеопенического синдрома у лиц более молодого возраста. В отношении женщин постменопаузального возраста накоплено достаточно большое количество знаний о патофизиологии развития остеопении и остеопороза [111]. Но развитие остеопенического синдрома у лиц мужского пола среднего и пожилого возраста, особенно в ассоциации с выраженным атерокальцинозом, в настоящее время представляет интерес мировой научной общественности как с позиции взаимосвязи этих процессов в целом, так и изучения общих патогенетических механизмов. Неблагоприятный для развития и

прогрессирования атеросклероза фон в виде нарушения углеводного обмена у таких пациентов оказывает влияние и на процессы остеогенеза и резорбции костной ткани [26, 171, 201]. Однако данные литературы, касающиеся этого вопроса, несколько противоречивы и указывают на повышение или понижение МПКТ у мужчин с диабетом [67, 75, 120, 124].

В нашем исследовании при анализе данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлены достоверно более высокие значения T-критерия и минеральной плотности костной ткани как проксимального отдела бедра, так и тел поясничных позвонков. Полученные результаты свидетельствует в пользу так называемого “протективного” воздействия сахарного диабета 2 типа на плотность костной ткани. Подобный феномен ранее уже отмечался в ряде исследований, но такая повышенная плотность костной ткани обманчива [39, 67, 86, 179, 241]. Результаты проспективных наблюдений доказывают, что, несмотря на относительно нормальные показатели T-критерия и МПКТ, пациенты с сопутствующим сахарным диабетом имеют риск переломов более чем в 1,8 - 4,6 раза превышающий таковой у лиц без диабета [62]. Это объясняется, прежде всего, особенностью изменений микроархитектоники костной ткани при длительном анамнезе нарушения углеводного обмена, которая заключается в пониженной выработке коллагена и увеличении расстояния между костными балками губчатого слоя кости с одновременным уплотнением кортикальной ткани [62, 75]. Кость на фоне таких изменений становится плотной, но более хрупкой. Увеличение плотности кортикального слоя объясняет большую частоту встречаемости нормальных показателей МПКТ в группе с сахарным диабетом 2 типа (27,7%) в сравнении с группой без диабета (12,9%). Несмотря на дефекты микроархитектоники и выраженное разрежение губчатого слоя, на первых этапах развития остеопенического синдрома уплотнение кортикальной пластинки нивелирует снижение МПКТ и часто не обнаруживается при денситометрии. При этом метод, используемый для определения плотности кости, не имеет значения. Но

в большей степени это касается ультразвуковой денситометрии, ведь кортикальный слой наиболее часто используемой пяточной кости превышает толщину кортикального слоя бедренной кости или тел позвонков [69, 74]. Именно с точки зрения уплотнения кортикальной костной ткани на фоне метаболических изменений объясняется, более выраженная по сравнению с показателями позвоночника, разница показателей плотности бедренной кости у больных с диабетом и без диабета.

При анализе зависимости МПКТ от возраста пациентов и ИМТ нами были получены данные, указывающие на наличие достоверной обратной связи как в отношении возраста, так и ИМТ, только для группы лиц без диабета ($r = -0,19$ и $r = -0,17$ при $p < 0,05$ соответственно). Нет ничего удивительного в прогрессировании остеопенического синдрома в соответствии с возрастом. Влияние возрастного фактора, механизма естественного старения и изнашивания организма на те или иные заболевания, том числе и на резорбтивные процессы костной ткани, отмечаются множеством авторов [57, 70, 97, 222, 236]. В отношении же массы тела большинство работ указывает на негативное влияние дефицита веса пациентов на плотность кости, объясняя это низкой осевой нагрузкой на костную ткань. На этом фоне развивается гипотрофия волокон и костных балок, что способствует развитию остеопенического синдрома и остеопороза [95, 253]. Показатели ИМТ пациентов без диабета, включенных в настоящее исследование, варьировали от нормальных значений до избыточной массы тела и ожирения I степени. Таким образом, снижение МПКТ у таких больных при увеличении ИМТ можно объяснить резорбтивным механизмом, характерным для ожирения [96, 148].

В когорте больных с сахарным диабетом связь МПКТ и возраста теряется. В ходе анализа данных этих пациентов мы не получили данных о достоверной корреляции МПКТ, T-критерия и возраста. Несколько повышенная плотность костной ткани наблюдалась как в группе пациентов старше 60 лет, так и у лиц моложе 60 лет. Безусловно при подобном сравнении нельзя исключать факт длительности влияния сахарного диабета на организм, но в исследование

включались пациенты с длительностью анамнеза заболевания не менее 5 лет и не более 10 лет, поэтому разница между группами до 60 и более 60 лет недостоверна. Отсутствие взаимосвязи изменения плотности костной ткани и ИМТ в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа находит подтверждение в литературе [237]. Полученные данные могут быть объяснены с позиции разнонаправленности патофизиологических процессов, протекающих в костной ткани на фоне сахарного диабета. С одной стороны, это патологическая перестройка микроархитектоники кости, с другой стороны на плотность кости будет влиять избыточная масса тела. Кроме того, в моделях на животных было доказано снижение МПКТ и ослабление регенерации костной ткани на фоне инсулинрезистентности за счет неадекватно низкой экспрессии генов RUNX-2 и Dlx5, контролирующих дифференцировку остеобластов [63, 125, 130, 148].

С целью определения наличия взаимосвязи между данными рентгеновской абсорбциометрии и количественными параметрами, характеризующими атерокальциноз, был выполнен корреляционный анализ. Результаты его свидетельствуют о снижении минеральной плотности костей бедра и поясничного отдела позвоночника у больных без сахарного диабета в анамнезе при нарастании кальциноза как коронарных, так и брахиоцефальных артерий. Подобные результаты не явились неожиданностью, поскольку на данный факт указывают результаты большого количества исследований, проведенных ранее [42, 65]. Однако в большинстве опубликованных работ приводится сопоставление минеральной плотности кости и атеросклероза одного из сосудистых бассейнов: коронарного, каротидного, грудной или брюшной аорты [34, 133, 173]. Комплексная оценка кальциноза нескольких сосудистых бассейнов и МПКТ мужской популяции встречается в единичных работах. По данным Hyder J.A. et al., 2007 снижение плотности костной ткани и выраженность периферического атерокальциноза коррелируют как мужчин, так и женщин, независимо от возраста и других общих факторов риска. Но значительно в большей степени подобная связь характерна для

кальциноза аорты, чем для коронарных и сонных артерий [43]. Ассоциация каротидного кальциноза и низкой МПКТ, также как и в нашем исследовании, была менее выражена, чем взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и остеопении. Следует отметить, что в большинстве предыдущих исследований использовали для измерения артериального кальция менее чувствительные методы, чем МСКТ, в том числе оценивая атерокальциноз сонных артерий по эхогенности бляшек с помощью ультразвука [61, 71].

В когорте пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа достоверная обратная связь МПКТ была выявлена лишь в отношении кальциноза сонных артерий. Отсутствие корреляции между количественными параметрами кальциноза коронарных артерий и МПКТ по-видимому кроется в том, что при увеличении выраженности кальциноза у диабетиков, не происходит значительного уменьшения МПКТ по данным рентгенологического исследования. Полученные данные отличаются от исследования Divers J. et al., в котором была показана обратная связь кальциноза как коронарных, так и каротидных артерий с плотностью костной ткани у лиц с диабетом 2 типа [213]. Но авторы использовали в качестве инструментального метода оценки МПКТ не двухэнергетическую абсорбциометрию, а аксиальные проекции МСКТ тел грудных позвонков. Данная методика позволила им исключить кортикальное уплотнение костной ткани. В нашем исследовании, нами отмечена более сильная связь количественных МСКТ-показателей васкулярной кальцификации с МПКТ и Т-критерием проксимального отдела бедренной кости, чем с плотностью поясничных позвонков. Это объяснимо с точки зрения строения шейки бедренной кости, которая используется для вычисления плотности костной ткани при двухэнергетической абсорбциометрии. Компактная кортикальная костная ткань бедренной кости, которую в большей степени затрагивают процессы изменения микроархитектоники, составляет около 75% ее структуры, тогда как в теле поясничных позвонков она представлена не более 60% [19].

С целью оценки выраженности кальциноза коронарных и сонных артерий в зависимости от сахарного диабета 2 типа и изменения МПКТ у пациентов исследуемых групп был выполнен двухфакторный дисперсионный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном совокупном влиянии факторов наличия сахарного диабета 2 типа и низкой МПКТ на значения количественного показателя кальциноза коронарного русла – КИ КА ($p=0,049$), в то время как на кальциноз сонных артерий оба фактора влияют в отдельности ($p=0,0001$). По данным литературы отмечается как роль сахарного диабета в прогрессировании атеросклероза и влияние его на сердечно-сосудистую смертность [200], так и взаимосвязь остеопенического синдрома с процессами кальцификации коронарных артерий. Однако эти исследования проводились на больших сплошных выборках. Ограничением нашему исследованию послужил «кардиологический» профиль пациентов с максимальным акцентом на поражение коронарного русла. Таким образом, выявленные взаимосвязи ориентированы на мужчин больных ИБС и не могут быть перенесены на общую популяцию. В отличие от количественной оценки кальцификации сосудистого русла, расчетный показатель плотности кальциатов ЭПКД по данным двухфакторного дисперсионного анализа показал схожие результаты для обоих артериальных бассейнов. Факт наличия у пациентов сопутствующего сахарного диабета оказывает влияние на эквивалентную плотность кальциатов как коронарного ($p=0,015$), так и каротидного русла ($p=0,04$).

Проблема своевременной диагностики остеопенического синдрома в настоящее время сохраняет свою актуальность, несмотря на значительные успехи в этом направлении как со стороны лучевой диагностики, так и с позиции клинической медицины. Однако использование прогностических шкал FRAX, ORAI, SCORE, OST не всегда дает правильный результат в отношении выявления группы риска по остеопении, состоянию костной ткани предшествующему манифестированному остеопорозу [59, 104, 135, 229]. Так, например, шкала FRAX имеет ограничение по возрасту 50 лет, а «омоложение» остеопороза требует новых

подходов к его раннему выявлению. ORAI используется только для женщин в постменопаузальном периоде. Все существующие методики по оценке риска развития перелома имеют низкую специфичность, не более 46%. Проведение скрининга с помощью рентгеновской абсорбциометрии не оправдано как с точки зрения экономической целесообразности, так и с позиции излишней лучевой нагрузки. С учетом взаимосвязи процессов деминерализации кости и развитием кальциноза васкулярных бассейнов нами рассматривается возможность использования данных, получаемых при рутинном исследовании сосудистого русла при МСКТ. Ранее такая модель никем не рассматривалась. Мы предприняли попытку выявления группы риска по остеопении с использованием двух различных подходов. Методом пошагового включения при множественном регрессионном анализе была получена модель определения вероятного числового значения T-критерия у пациентов с мультифокальным атерокальцинозом. С использованием регрессионного анализа в виде бинарной логистической регрессии была создана математическая модель определения вероятности наличия признака «osteopenii» у пациента с кальцинозом коронарных и каротидных артерий. Отмеченные особенности атерокальциноза и остеопенического синдрома у больных с сахарным диабетом определили необходимость создание различных моделей для пациентов с диабетом и без. Таким образом, на основании данных пациентов двух групп сравнения были получены по две «качественные» и две «количественные» прогностические модели для выявления пациентов высокого риска наличия пониженной минеральной плотности костной ткани.

По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым включением для пациентов без диабета наиболее значимыми факторами, связанными с показателями T-критерия, помимо ЭПКД коронарных артерий и показателей ОКД и ЭМКД каротидных артерий явились ИМТ и наличие хотя бы одного стеноза каротидной артерии, равного или превышающего 30%. Вместе с тем, для пациентов с сахарным диабетом 2 типа множественный регрессионный анализ

оставил только два фактора влияющих на числовое значение Т-критерия – это ЭПКД и ЭМКД БЦА. Мы считаем, что подобный результат обусловлен исходно высокими значениями ИМТ для большей части пациентов с диабетом и достаточно высокой распространенностью стенотических изменений каротидного русла среди этой выборки. Обе модели проверены на адекватность с использованием статистики Фишера.

Бинарная логистическая регрессия позволила создать прогностические модели определения наличия остеопении как признака для пациентов с исходным атерокальцинозом двух бассейнов. Так для больных без диабета по результатам регрессионного анализа выяснили, что чем больше значения КИ КА, КИ БЦА, меньше ЭМКД БЦА, тем выше вероятность наличия у пациентов остеопении. Наличие у пациента хотя бы одного стеноза сонных артерий также повышает риск выявления низкой МПКТ. Полученная модель позволила оценить вероятность наличия у пациента с атерокальцинозом остеопении с чувствительностью 72,1% и специфичностью 80,2%.

Для пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, по результатам нашего исследования, для определения вероятности наличия низкой МПКТ в большей мере играют роль показатели количественной оценки кальциноза каротидных артерий – чем выше значения ОКД и меньше значения ЭМКД БЦА, тем выше вероятность наличия у пациента остеопении. Уменьшение плотности кальцината каротидной бляшки по данным расчетного показателя ЭПКД БЦА для больных сахарным диабетом также характерно для остеопенического синдрома. Построенная на основании этих данных, прогностическая модель обладает высокой чувствительностью и специфичностью (89,5% и 72,2% соответственно).

Безусловно, полученные модели имеют ряд ограничений и не могут претендовать на роль скрининговых методик. Но преимуществом их является таргетное, узконаправленное ориентирование на определенную когорту пациентов сосудистого и кардиологического профиля. Комплексный подход к определению

группы риска по остеопеническому синдрому среди таких пациентов позволяет своевременно начать лечение и профилактику остеопороза и его осложнений, снизить негативное влияние низкой плотности кости на качество жизни пациентов с мультифокальным атеросклерозом и в конечном итоге улучшить отдаленный прогноз [103, 252].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу представленной работы положены анализ, обобщение данных современной литературы, а также результаты собственных исследований изучения атерокальциноза и остеопенического синдрома у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного сосудистого русла с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с использованием данных МСКТ и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

В настоящее время проблеме мультифокального атеросклероза уделяется большое внимание с позиции оценки риска сердечно-сосудистой смертности. Кальцификация коронарного сосудистого русла, как одно из проявлений атеросклеротического поражения, традиционно рассматривается в качестве предиктора коронарных событий. Но, несмотря на совершенствование диагностических и методологических подходов изучения атеросклероза, структура кальцинированного компонента атеросклеротической бляшки с позиции лучевой диагностики оценивается не в полной мере. Вместе с тем, остается недостаточно изученным кальциноз некоронарного артериального русла у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением и коморбидным нарушением углеводного обмена. Выраженность процессов кальцификации коронарных и некоронарных артерий, изменение МПКТ, как проявление остеопенического синдрома, у этой категории больных, а также связь снижения МПКТ с эктопической васкулярной кальцификацией требуют уточнения. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют систематизированные данные о корреляции кальциноза различных сосудистых бассейнов и влиянии СД на выраженность кальциноза некоронарного русла. Кроме того, неоднозначность представленных данных литературы свидетельствует о необходимости более глубокого изучения вопроса о

состоянии минеральной плотности костной ткани у пациентов с нарушением углеводного обмена, в особенности это касается больных сахарным диабетом 2 типа.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение особенностей атерокальциноза и остеопенического синдрома у больных с МФА, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, с использованием новых подходов к лучевой диагностике.

Дизайн исследования предполагал включение пациентов мужского пола с верифицированным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного артериального русла в возрасте до 75 лет с длительным анамнезом сахарного диабета 2 типа (5-10 лет). Группу сравнения составляли пациенты мужчины без сахарного диабета. Помимо сопоставления МСКТ данных количественной оценки кальциноза коронарных и сонных артерий и данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, планировалось изучить плотностные характеристики кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек с использованием, впервые предложенного, расчетного показателя ЭПКД. Кроме того, одной из задач исследования явилось создание прогностической модели определения вероятности остеопенического синдрома с использованием данных МСКТ коронарных и каротидных артерий.

В исследование последовательно был включен 251 пациент мужского пола с мультифокальным атеросклерозом, поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, средний возраст которых составлял $60,56 \pm 8,7$ лет. С целью определения особенностей кальциноза артерий и остеопенического синдрома на фоне коморбидного влияния сахарного диабета 2 типа исследуемую выборку разделили на две группы. В группу I вошли 65 больных с верифицированным сахарным диабетом 2 типа с длительностью анамнеза 5-10 лет. Группу II составили 186 мужчин без клинико-anamнестических указаний в пользу диабета. Группы были сопоставимы по возрасту, клиническому состоянию и сопутствующей патологии. Всем пациентам была проведена нативная низкодозовая МСКТ коронарных и брахиоцефальных

артерий с целью определения количественной оценки кальциноза, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проксимальных отделов бедренной кости и тел поясничных позвонков, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Полученные нами данные указывают на высокую распространенность кальциноза как коронарных, так и брахиоцефальных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. По данным МСКТ в этой группе кальцинаты коронарного русла отмечаются у 97% пациентов, каротидных артерий – у 98%. В тоже время у лиц без диабета высокая распространенность кальциноза отмечена только в отношении коронарных артерий (93%). Также в обеих группах отмечены высокие средние значения КИ КА (I группа - 303,0 (92,3; 722,0) ; II группа - 471,8 (118,2; 916,8)) с преобладанием умеренной и значительной степени кальциноза по шкале Агатстона. Кроме того, процессы патологической кальцификации КА в обеих группах имеют обширное распространение с вовлечением всех трех магистральных артерий или ствола левой коронарной артерии (группа I – 69,2%, группа II – 73,1%). В нашем исследовании мы не выявили данных в пользу негативного влияния сахарного диабета 2 типа на выраженность и распространенность кальциноза КА, что, по нашему мнению, является отражением исходно тяжелого кардиологического профиля пациентов, включенных в исследование.

Атерокальциноз каротидного русла у пациентов без диабета отмечается в 57,5% наблюдений, против 98% диабетиков. При этом не только распространенность кальцификации каротидных артерий в целом, но и вовлеченность обеих сонных артерий (билатеральное поражение), по нашим данным, у пациентов с диабетом была достоверно больше. Кроме этого, следует отметить и то, что для пациентов без диабета характерно более значимое преобладание умеренного кальциноза (КИ БЦА < 500) над выраженным кальцинозом (КИ БЦА = 501-1000) – 46,7% и 7,5%

соответственно, тогда как в группе I подобное соотношение составляет 64,6% и 26,2%.

Основной целью нашего исследования явилось определение новых подходов к диагностике атерокальциноза. В связи с этим был предложен и использован, ранее не применявшийся, расчетный показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита, являющийся отношением эквивалентной массы кальцината и его объема, вычисленных полуавтоматическим методом по данным МСКТ. В группе I отмечена достоверно более высокая плотность кальциевых депозитов в проекции коронарного русла в сравнении с группой II ($p=0,017$), что отражает более компактное распределение соединений кальция внутри кальцификата. При этом эквивалентная плотность кальциевого депозита у пациентов с сахарным диабетом не меняется в зависимости от степени выраженности кальциноза. В группе пациентов без сахарного диабета напротив, отмечено закономерное нарастание плотности кальциевого депозита по мере увеличения кальциевого индекса коронарных артерий.

Значения массы и объема кальцинатов каротидных артерий на фоне сахарного диабета 2 типа достоверно больше, чем у пациентов без сопутствующего сахарного диабета. В то же время расчетный показатель ЭПКД БЦА у диабетиков был достоверно меньше (I группа - 0,183 (0,17; 0,193); II группа – 0,226 (0,199; 0,247), $p<0,001$). Причем, также как и ЭПКД коронарных артерий, плотность кальциевого депозита у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа остается неизменной независимо от степени выраженности кальциноза, то есть независимо от выраженности кальциноза и размера кальцинированной части АСБ, распределение соединений кальция у больных с сопутствующим СД носит «рассеянный» характер.

В отличие от расчетного показателя ЭПКД, сравнительный анализ кальцинированной части атеросклеротических бляшек коронарных артерий с использованием измерения рентгеновской плотности на основании шкалы Хаунсфилда не позволил выявить достоверных различий в группах. Измерение рентгеновской плотности кальцинатов бляшек сонных артерий не указало на

наличие значимых различий ($p > 0,05$) между пациентами с сахарным диабетом (423,7 (231,2; 622,4) НУ) и без нарушений углеводного обмена (492,3 (181,3; 671,1) НУ). Сравнительный анализ показателей рентгеновской плотности кальциатов (НУ) брахиоцефальных и коронарных артерий также не показал существенных различий в обеих группах. Таким образом, оценка плотности кальциевого депозита атеросклеротической бляшки путем прямого измерения рентгеновской плотности не целесообразна.

При анализе данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии пациентов с МФА, как с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, так и без нарушений углеводного обмена отмечена высокая распространенность остеопенического синдрома в виде уменьшения Т-критерия бедренной кости или позвоночника менее значения -1 в обеих группах (I группа – 72,3%, II группа – 87,1%, $p > 0,05$). Но при этом у диабетиков чаще встречаются нормальные значения МПКТ и Т-критерия. В группе пациентов с сахарным диабетом отмечены более высокие значения как МПКТ, так и Т-критерия, причем без традиционной связи показателей с ИМТ и возрастом, то есть пациент с сопутствующим сахарным диабетом в любом возрасте, независимо от веса может иметь как пониженные, так и повышенные или нормальные значения МПКТ и Т-критерия за счет перестройки костной ткани и изменения ее микроархитектоники. К сожалению, как показывают результаты проспективных многоцентровых исследований, при повышенной МПКТ риск развития переломов у диабетиков не уменьшается, а наоборот превышает уровень условно здоровой популяции. У пациентов без сопутствующего сахарного диабета отмечена закономерная зависимость показателей остеопенического синдрома от возраста ($r = -0,19$, $p < 0,05$) и парадоксальная обратная зависимость от ИМТ ($r = -0,17$, $p < 0,05$). Уменьшение МПКТ при увеличении ИМТ у лиц без диабета, включенных в исследование, может быть объяснено с позиции влияния висцерального ожирения.

В группе пациентов без сопутствующего сахарного диабета 2 типа существует обратная связь кальциевого индекса коронарных и брахиоцефальных артерий с

минеральной плотностью костной ткани, а у пациентов с сахарным диабетом подобная связь прослеживается только в отношении каротидных артерий, что свидетельствует как об особенностях остеопенического синдрома, так и кальциноза при коморбидном воздействии.

Наибольшие значения кальциевого индекса коронарных и брахиоцефальных артерий у пациентов без диабета определяются при остеопорозе, а у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа высокие показатели кальциевого индекса коронарных артерий могут быть как при нормальной, так и при низкой МПКТ. В отношении кальциноза брахиоцефальных артерий у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом прослеживается достоверная обратная связь.

С учетом полученных данных о взаимосвязи процессов кальцификации сосудистого русла и изменений минеральной плотности у пациентов мужского пола с верифицированным мультифокальным атеросклерозом, включенных в настоящее исследование, была предпринята попытка создания прогностической модели определения вероятности наличия низкой МПКТ для определения группы риска по остеопеническому синдрому. Учитывая отличия проявлений минерализации костей и атеросклеротических субстратов у больных с диабетом 2 типа и без диабета, предполагалось проведение расчетов для каждой из групп отдельно. Нами были использованы два оригинальных подхода к оценке вероятности наличия остеопении у исследуемых пациентов. Первый вариант модели предполагал определение вероятного значения Т-критерия для отнесения объекта исследования к категории риска по наличию остеопении. С помощью пошагового включения при множественном регрессионном анализе были получены модели определения вероятного числового значения Т-критерия у пациентов с мультифокальным атерокальцинозом для обеих исследуемых групп. Обе модели проверены на адекватность с использованием статистики Фишера. Второй вариант модели прогноза наличия остеопении предполагал определение вероятности наличия признака «osteopenia» у пациента с кальцинозом коронарных и каротидных

артерий. С использованием регрессионного анализа в виде бинарной логистической регрессии нами были созданы математические модели для пациентов группы с сахарным диабетом 2 типа и группы пациентов без диабета. Качество обеих моделей было проверено ROC-анализом. Для пациентов с диабетом чувствительность и специфичность составили 89,5% и 72,2% соответственно. У пациентов без диабета полученная модель позволила оценить вероятность наличия у пациента с атерокальцинозом остеопении с чувствительностью 72,1% и специфичностью 80,2%.

Таким образом, настоящее исследование с использованием диагностически точных лучевых методов подтверждает влияние сахарного диабета 2 типа на высокую распространенность атерокальциноза как коронарных, так и сонных артерий, что отражает проатеросклеротическое влияние диабета. Новые подходы к оценке кальцинированного субстрата бляшек по данным МСКТ, использованные в данной работе, открывают дополнительные перспективы изучения атеросклероза. Выявленные этим способом особенностей сосудистой кальцификации у диабетиков, в виде низкой плотности кальцинатов каротидных артерий и высокой плотности кальцинатов коронарных артерий, ставят задачи для дальнейшего проспективного наблюдения и определения влияния подобных характеристик атеросклеротического поражения на прогноз.

Безусловно, проведенное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных специфичностью представленной выборки пациентов кардиологического профиля, отсутствием клинических проявлений остеопороза и оценки конечных точек. Оценка эквивалентной плотности кальцинированной части атеросклеротических бляшек требует дальнейшего изучения с использованием морфологической верификации субстрата. Тем не менее, полученные знания могут быть использованы для раннего выявления остеопенического синдрома у данной категории пациентов с целью своевременного лечения и профилактики остеопороза и его осложнений, что в конечном итоге направлено на улучшение качества жизни и отдаленный прогноз пациентов с мультифокальным поражением сосудистого русла.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов мужского пола с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечается высокая распространенность кальциноза коронарных (97%) и брахиоцефальных артерий (98%). У пациентов без нарушения углеводного обмена атерокальциноз каротидных артерий встречается значительно реже (57,5%), тогда как распространенность кальциноза коронарного русла не отличается от выборки с сахарным диабетом 2 типа (93%).

2. С использованием расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевого депозита, полученного с помощью МСКТ, у больных МФА с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами без диабета отмечена достоверно более высокая плотность кальцинатов в проекции коронарного русла ($p=0,017$) и низкая плотность кальциевых депозитов каротидных артерий ($p=0,000003$) без связи со степенью кальциноза по шкале Агатстона.

3. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для пациентов с МФА независимо от сопутствующего сахарного диабета 2 типа характерна высокая распространенность остеопенического синдрома (у лиц с сахарным диабетом 2 типа – 72,3%, у лиц без диабета – 87,1%). В группе пациентов с сахарным диабетом отмечены достоверно более высокие значения Т-критерия позвоночника ($p=0,014$) и проксимального отдела бедренной кости ($p=0,00002$) без связи показателей с ИМТ и возрастом.

4. У пациентов с МФА без сопутствующего сахарного диабета 2 типа отмечается достоверное увеличение кальциевого индекса коронарных ($r=-0,26$) и брахиоцефальных артерий ($r=-0,22$) при уменьшении минеральной плотности костной ткани, а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа подобная связь прослеживается только в отношении каротидных артерий ($r=-0,33$).

5. У пациентов с МФА на количественный параметр КИ БЦА оказывают независимое влияние факторы наличия сахарного диабета 2 типа ($p=0,0001$) и низкой МПКТ ($p=0,0001$), тогда как на КИ КА оказывает влияние сочетание факторов сахарного диабета 2 типа и низкой МПКТ ($p=0,049$). Факт наличия у пациентов сопутствующего сахарного диабета 2 типа оказывает влияние на эквивалентную плотность кальцинатов как коронарных ($p=0,015$), так и каротидных артерий ($p=0,04$).

6. Прогностическая модель определения вероятности наличия остеопенического синдрома у пациентов мужского пола с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий обладает высокой диагностической точностью как для пациентов без сахарного диабета (чувствительность 72,1%, специфичность 80,2%), так и для пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (чувствительность 89,5%, специфичность 72,2%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с мультифокальным атеросклеротическим поражением помимо количественной оценки кальциноза коронарных артерий целесообразно выполнять количественную оценку кальциноза каротидных артерий с использованием низкодозовой МСКТ по методу Агатстона.

2. Помимо традиционных параметров, используемых в количественной оценке кальциноза по данным МСКТ методом Агатстона (КИ, ОКД, ЭМКД), следует проводить оценку эквивалентной плотности кальциевого депозита, определяемой по формуле $ЭПКД = ЭМКД / ОКД$, как для коронарных, так и для каротидных артерий.

3. Пациентам мужского пола с мультифокальным атеросклерозом с факторами риска остеопенического синдрома следует выполнять количественную оценку кальциноза и определение ЭПКД коронарных и каротидных артерий.

4. Для эффективного выявления сопутствующего остеопенического синдрома пациентам мужского пола с верифицированным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий целесообразно выполнять расчет вероятности наличия остеопении с использованием прогностической модели.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуются дальнейшие исследования взаимосвязи количественных показателей атерокальциноза коронарных и каротидных артерий с маркерами фосфорно-кальциевого обмена, а также исследования влияния динамики этих показателей на развитие осложнений остеопороза и атеросклероза у больных с мультифокальным атерокальцинозом, в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарная (-ые) артерия (-и)
КИ	– кальциевый индекс брахиоцефальных артерий
КИ КА	– кальциевый индекс коронарных артерий
КИМ	– комплекс интима-медиа
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МФА	– мультифокальный атеросклероз
ОП	– остеопороз
ОПе	– остеопения
ОКД	– объем кальциевого депозита
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦДС	– цветное дуплексное сканирование
ЭМКД	– эквивалентная плотность кальциевого депозита
ЭПКД	– эквивалентная плотность кальциевого депозита

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 838 с.
2. Беневоленская, Л. И. Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская. – М. : «Бином», 2003. – С. 91, 261–288, 320–346.
3. Беневоленская, Л. И. Эпидемиология остеопороза и переломов : рук-во по остеопорозу / Л. И. Беневоленская, Е. Е. Михайлова. – М. : БИНОМ, 2003. – С. 10–53.
4. Бокерия, Л. А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия. – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – 764 с.
5. Бокерия, Л. А. Современные тенденции и перспективы развития коронарной хирургии / Л. А. Бокерия, И. И. Беришвили, И. Ю. Сигаев // *Анналы хирургии*. – 1997. – № 4. – С. 31–47.
6. Вайсман, Д. Ш. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти / Д. Ш. Вайсман [Электронный ресурс] // *Социальные аспекты здоровья населения : Электронный науч. журн.* – URL : <http://www.gnicrpt.ru>. Дата обращения 18.04.2013.
7. Вихерт, А. М. Кальциноз артерий / А. М. Вихерт, К. Р. Седов, Р. И. Соколова. – М. : Медицина, 1970. – 157 с.
8. Ершова, О. Б. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у пациентов старших возрастных групп. Обзор данных литературы / О. Б. Ершова, А. В. Назарова, К. Ю. Белова // *Остеопороз и остеопатии*. – 2009. – № 2. – С. 21–27.
9. Карпов, Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск, 1998. – 656 с.

10. Куликов, В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : рук-во для врачей / В. П. Куликов. – М. : ООО «Фирма СТРОМ», 2007. – С. 140–145.
11. Лесняк, О. М. Остеопороз / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
12. Лесняк, О. М. Раздельные характеристики кортикальной и трабекулярной костной ткани и геометрические свойства кости при старении и некоторых метаболических заболеваниях (Обзор литературы) / О. М. Лесняк, Ю. Ф. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 3. – С. 20–24.
13. Марова, Е. И. Классификация остеопороза / Е. И. Марова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8–12.
14. Мордовин, В. Ф. Диагностика и лечение хронических форм недостаточности кровообращения у больных с гипертонической болезнью / В. Ф. Мордовин, Р. С. Карпов. – Томск : СТТ, 2011. – С. 151–184, 296–393.
15. Насонов, Е. Л. Проблема остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, И. А. Скрипникова, В. А. Насонова. – М.: СТИН, 1997. – 329 с.
16. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий: Российский согласительный документ [Электронный ресурс] / Российское об-во ангиологов и сосудистых хирургов; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2013. – URL: <http://angiolsurgery.org/recommendations/2013>.
17. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца / А. Н. Коков, В. Л. Масенко, Р. С. Тарасов и др. // Терапевт. арх. – 2014. – № 3. – С. 65–70.
18. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз : практ. рук-во / Л. Я. Рожинская. – М. : Мокеев, 2000. – 196 с.
19. Свешников, А. А. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов / А. А. Свешников, Д. С. Астапенков // Гений Ортопедии. – 2010. – № 2. – С. 85–90.

20. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации / В. И. Харченко, Е. П. Какорина, М. В. Корякин и др. // Рос. кардиолог. журн. – 2005. – № 2. – С. 5–17.
21. Терновой, С. К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой, В. Е. Синицин, Н. В. Гагарина. –М. : Атмосфера, 2003. – 144 с.
22. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых болезней у пожилых // Бюл. ВОЗ. – 1995. – Т. 16, № 14. – С. 40.
23. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, Practice Guideline. – 2012. – V. 60, N 24. – e44–e164.
24. 5-Year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects / M. I. Uusitupa, L. K. Niskanen, O. Siitonen et al. // Circulation. – 1990. – V. 82. – P. 27–36.
25. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway / Y. Tintut, F. Parhami, A. Tsingotjidou et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277, N 16. – P. 14221–14226.
26. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study / E. J. Hamilton, V. Rakic, W. A. Davis et al. // Acta Diabetol. – 2012. – V. 49 (2). – P. 153–158.
27. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries / A. J. Lepedda, A. Cigliano, G. M. Cherchi et al. // Atherosclerosis. – 2009. – V. 203. – P. 112–118.

28. Aboyans, V. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease / V. Aboyans, P. Lacroix // *Presse Med.* – 2009. – V. 38. – P. 977–986.
29. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V. 47, N 6. – P. 1239–1312.
30. Achenbach, S. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography / S. Achenbach, P. Raggi // *Eur. Heart J.* – 2010. – V. 31. – P. 1442–1448.
31. AICAR, a small chemical molecule, primes osteogenic differentiation of adult mesenchymal stem cells / W. Wu, Z. Ye, Y. Zhou et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2011. – N 34. – P. 1128–1136.
32. Allison, M. A. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis / M. A. Allison, M. H. Criqui, C. M. Wright // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – V. 24. – P. 331–336.
33. Altered carotid plaque signal among different repetition times on T1-weighted magnetic resonance plaqueimaging with self-navigated radial-scan technique / S. Narumi, M. Sasaki, H. Ohba et al. // *Neuroradiology.* – 2010. – N 52. – P. 285–290.
34. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures / E. Schulz, K. Arfai, X. Liu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 89. – P. 4246–4253.
35. Assessment of angiographic coronary calcification and plaque composition in virtual histology intravascular ultrasound / H. Amano, T. Ikeda, M. Toda et al. // *J. Interv. Cardiol.* – 2015. – V. 28 (2). – P. 205–214.

36. Assessment of body composition with use of dualenergy X-ray absorptiometry: evaluation and comparison with other methods / M. D. Jensen, J. A. Kanaley, L. R. Roust et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 1993. – V. 68. – P.867–873.
37. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography / M. J. Budoff, S. Achenbach, R. S. Blumenthal et al. // *Circulation.* – 2006. – V. 114. – P. 1761–1791.
38. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / V. Carnevale, S. Morano, A. Fontana et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2014. – V. 30, N 4. – P. 313–322.
39. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies / L. Ma, L. Oei, L. Jiang et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2012. – V. 27. – 319e32.
40. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia / N. F. Fanning, T. D. Walters, A. J. Fox et al. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – V. 27, N 2. – P. 378–383.
41. Association between calcification in the coronary arteries, aortic arch and carotid arteries: the Rotterdam study / A. E. Odink, van der A. Lugt, A. Hofman et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – V. 193, N 2. – P. 408–413.
42. Association between coronary artery calcification using low-dose MDCT coronary angiography and bone mineral density in middle-aged men and women / T. Lin, J. C. Liu, L. Y. Chang et al. // *Osteoporos. Int.* – 2011. – V. 22. – P. 627–634.
43. Association between Systemic Calcified Atherosclerosis and Bone Density/ J. A. Hyder, M. A. Allison, M. H. Criqui et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2007. – V. 80. – P. 301–306.
44. Association of BMD and FRAX Score with Risk of Fracture in Older Adults with Type 2 Diabetes / A.V. Schwartz, E. Vittinghoff, D. C. Bauer et al. // *JAMA.* – 2011. – V. 305, N 21. – P. 2184–2192.

45. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density The MESA Abdominal Aortic Calcium Study / J. A. Hyder, M. A. Allison, N. Wong et al. // *Am. J. Epidemiolog.* – 2009. – V. 169, N 2. – P. 186–194.
46. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls / J. M. Pritchard, L. M. Giangregorio, S. A. Atkinson et al. // *Arth. Care Res. (Hoboken)*. – 2012. – V. 64. – P. 83–91.
47. Association of thoracic aorta calcium and non cardiac vascular events in cardiac disease-free individuals / D. Craiem, D. G. Chironi, M. E. Casciaro et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 245. – P. 22–27.
48. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population / D. K. Liang, X. J. Bai, B. Wu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 99, N 2. – P. 469–477.
49. Atherosclerotic Calcification: Relation to Developmental Osteogenesis / K. Bostrom, K. Watson, W. Stanford et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – V. 75. – 88B-91B.
50. Atherosclerotic carotid arteries calcification and radiomorphological findings. / T. Deneke, P. H. Grewe, S. Ruppert et al. // *Z. Kardiol.* – 2000. – V. 89, Suppl. N 2. – P. 36–48.
51. Atherosclerotic Plaque at the Carotid Bifurcation: CT Angiographic Appearance with Histopathologic Correlation / T. B. Oliver, G. A. Lammie, A. R. Wright et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 1999. – V. 20. – P. 897–901.
52. Atherosclerotic plaque volume and composition in symptomatic carotid arteries assessed with multidetector CT angiography; relationship with severity of stenosis and cardiovascular risk factors / S. Rozie, de T. T. Weert, de C. Monyé et al. // *Eur. Radiol.* – 2009. – V. 19, N 9. – P. 2294–2301.
53. Barret-Connor, E. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus / E. Barret-Connor, T. L. Holbrook // *JAMA*. – 1992. – V. 268. – P. 3333–3337.

54. Bartos, V. Osteopenia and osteoporosis in diabetic women over 40 years of age / V. Bartos // *Cas. Lek. Cesk.* – 2001. – V. 140, N 10. – P. 299–301.
55. Basile, J. N. A Multifactorial Approach to Reduce Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Now More Than Ever / J. N. Basile // *Hosp. Pract.* – 2016. – V. 44 (1). – P. 9–20.
56. Beckman, J. A. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management / J. A. Beckman, M. A. Creager, P. Libby // *JAMA.* – 2002. – V. 287 (19). – P. 2570–2581.
57. Bengn'er, U. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years / U. Bengn'er, O. Johnell, Redlund-Johnell // *Calcif. Tissue Int.* – 1988. – V. 42 (5). – P. 293–296.
58. Bernhard, V. M. Carotid artery stenosis. Association with surgery for coronary artery disease / V. M. Bernhard, W. D. Johnson, J. J. Peterson // *Arch. Surg.* – 1972. – V. 105, N 12. – P. 837–840.
59. Billington, E. O. Reasons for discrepancies in hip fracture risk estimates using FRAX and Garvan calculators / E. O. Billington, G. D. Gamble, I. R. Reid // *Maturitas.* – 2016. – V. 85. – P. 11–18.
60. Billington, E. O. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis / E. O. Billington, A. Grey, M. J. Bolland // *Diabetologia.* – 2015. – V. 58, N 10. – P. 2238–2246.
61. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women / O. Uyama, Y. Yoshimoto, Y. Yamamoto et al. // *Stroke.* – 1997. – V. 28. – P. 1730–1732.
62. Bone damage in type 2 diabetes mellitus / V. Carnevale, E. Romagnoli, L. D'Erasmio et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – V. 24 (11). – P. 1151–1157.
63. Bone defect regeneration and cortical bone parameters of type 2 diabetic rats are improved by insulin therapy / A. K. Picke, I. G. Alaguero, G. M. Campbell et al. // *Bone.* – 2016. – V. 82. – P. 108–115.

64. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou, J. Jamart, J. P. Devogelaer et al. // *Diabetes Metab.* – 2006. – V. 32, N 5, Pt 1. – P. 453–458.
65. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study / N. Campos-Obando, M. Kavousi, Roeters van J. E. Lennep et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – V. 241 (1). – P. 278–283.
66. Bone loss and bone turnover in diabetes / J. C. Krakauer, M. J. McKenna, N. F. Buderer et al. // *Diabetes.* – 1995. – V. 44. – P. 775–782.
67. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study Group / M. A. Petit, M. L. Paudel, B. C. Taylor et al. // *J. Bone Miner Res.* – 2010. – V. 25 (2). – P. 285–291.
68. Bone Microarchitecture in Men and Women with Diabetes: The Importance of Cortical Porosity / J. Paccou, K. A. Ward, K. A. Jameson et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2015. – Dec 19. DOI: 10.1007/s00223-015-0100-8.
69. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study / M. Sosa, P. Saavedra, E. Jódar et al. // *Aging. Clin. Exp. Res.* – 2009. – V. 21(1). – P. 27–32.
70. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women / J. A. Cauley, J. M. Zmuda, S. R. Wisniewski et al. // *Osteoporos. Int.* – 2004. – V. 15 (1). – P. 32–37.
71. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women / C. M. Kammerer, A. A. Dualan, P. B. Samollow et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – V. 75. – P. 292–298.
72. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Sosa, M. Dominquez, M. C. Navarro et al. // *J. Diabetes Complications.* – 1996. – N 10. – P. 201–205.

73. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions / K. Bostrom, K. E. Watson, S. Horn et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. – V. 91. – P. 1800–1809.
74. Bone quantitative ultrasound measurements in relation to the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in a cohort of elderly subjects at high risk of cardiovascular disease from the PREDIMED study / M. Bulló, M. Garcia-Aloy, J. Basora et al. // *J. Nutr. Health Aging.* – 2011. – V. 15 (10). – P. 939–944.
75. Botushanov, N. P. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / N. P. Botushanov, M. M. Orbetzova // *Folia Med. (Plovdiv).* – 2009. – V. 51 (4). – P. 12–17.
76. Broussard, D. L. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men / D. L. Broussard, J. H. Magnus // *J. Women's Health.* – 2008. – V. 17. – P. 479–490.
77. Calcification in culprit lesions of coronary artery disease / A. Wada, O. Yamanaka, S. Yamagami et al. // *J. Cardiol.* – 2000. – V. 35, N 1. – P. 27–32.
78. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads / Terence M. Doherty, Kamlesh Asotra, Lorraine A. Fitzpatrick et al. // *PNAS.* – 2003. – V. 100, N 20. – P. 11201–11206.
79. Calcification of coronary arteries: detection and quantification with doublehelix CT / J. Shemesh, S. Apter, J. Rozenman et al. // *Radiology.* – 1995. – V. 197. – P. 779–783.
80. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT / K. R. Nandalur, E. Baskurt, K. D. Hagspiel et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2005. – V. 184 (1). – P. 295–298.
81. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT/ K. R. Nandalur, E. Baskurt, K. D. Hagspiel et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2005. – V. 184, N 1. – P. 295–298.

82. Calcified carotid plaques show double symptomatic peaks according to agatston calcium score / H. Katano, M. Mase, Y. Nishikawa et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. – V. 24, N 6. – P. 1341–1350.
83. Calibration and standardization of bone mineral densitometers / T. L. Kelly, D. M. Slovick, R. M. Neer et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1989. – V. 4, N 5. – P. 663–669.
84. Cam, A. Limitations of angiography for the assessment of renal artery stenosis and treatment implications / A. Cam, A. K. Chhatriwalla, S. R. Kapadia // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. – V. 75, N 1. – P. 38–42.
85. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population / S. I. Lee, M. Patel, C. M. Jones et al. // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* – 2015. – V. 6 (6). – P. 347–374
86. Carnevale, V. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus / V. Carnevale, E. Romagnoli, E. D’Erasmus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004. – V. 20. – 196e204.
87. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology / A. C. Gray-Weale, J. C. Graham, J. R. Burnett et al. // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – V. 29, N 6. – P. 676–681.
88. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk / K. R. Nandalur, E. Baskurt, K. D. Hagspiel et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2006. – V. 186, N 2. – P. 547–552.
89. Carotid artery calcium: accuracy of a calcium score by computed tomography: an in vitro study with comparison to sonography and histology / C. Denzel, M. Lell, M. Maak et al. // *Eur. J. Vasc. Endvasc. Surg.* – 2004. – V. 28. – P. 214–220.
90. Carotid artery evaluation and coronary calcium score: which is better for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease? / G. H. Kim, H. J. Youn, Y. S. Choi et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – V. 8, N 10. – P. 18591–18600.
91. Carotid artery plaque and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. F. Polak, R. Tracy, A. Harrington et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – V. 26, N 5. – P. 548–555.

92. Carotid calcium scoring may correlate in males with the traditional Framingham epidemiologic risk variables for stroke / A. Al-Mutairy, A. Soliman, E. R. Melhem et al. // *Surg. Neurol.* – 2009. – V. 71, N 2. – P. 197–200.
93. Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study / A. Saito, M. Sasaki, K. Ogasawara et al. // *Neuroradiology.* – 2012. – V. 54. – P. 1187–1194.
94. Cawthon, P. M. Gender differences in osteoporosis and fractures / P. M. Cawthon // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2011. – V. 469, N 7. – P. 1900 –1905.
95. Chang, S. F. Optimal Analysis to Discriminate Males' Osteoporosis With Simple Physiological Indicators: A Cutoff Point Study / S. F. Chang, R. S. Yang // *Am. J. Mens. Health.* – 2015. – Mar. 12. DOI: 10.1177/1557988315574857.
96. Changes in bone mineral density over time by body mass index in the health ABC study / J. T. Lloyd, D. E. Alley, M. C. Hochberg et al. // *Osteoporos. Int.* – 2016. – Feb. 8. DOI: 10.1007/s00198-016-3506-x
97. Characteristics of Prevalent Vertebral Fractures Predict New Fractures in Elderly Men / M. K. Karlsson, M. Kherad, R. Hasserijs et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2016. – V. 98 (5). – P. 379–385.
98. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndromes by 64-slice computed tomography/ T. Kitagawa, H. Yamamoto, J. Horiguchi et al. // *JACC. Cardiovasc Imaging.* – 2009. – V. 2. – P. 153–160.
99. Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlation: vascular wall MR imaging vs. color Doppler ultrasonography (US) / Y. Watanabe, M. Nagayama, T. Suga et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2008. – N 28. – P. 478–485.
100. Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaque with use of black-blood MR imaging / K. Yoshida, O. Narumi, M. Chin et al. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* – 2008. – V. 29. – P. 868–874.

101. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution realtime ultrasonography / G. Geroulakos, G. Ramaswami, N. Lambropoulos et al. // *Br. J. Surg.* – 1993. – V. 80. – P. 1274–1277.
102. Clinical Investigations Association between Systemic Calcified Atherosclerosis and Bone Density / J. A. Hyder, M. A. Allison, M. H. Criqui et al. // *Calcified Tissue Int.* – 2007. – V. 80. – P. 301–306.
103. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / F. Cosman, de S. J. Beur, M. S. LeBoff et al. // *Osteoporos. Int.* – 2014. – V. 25 (10). – P. 2359–2381.
104. Comparison of three different osteoporosis risk assessment tools: ORAI (osteoporosis risk assessment instrument), SCORE (simple calculated osteoporosis risk estimation) and OST (osteoporosis self-assessment tool) / A. Ahmadzadeh, M. Emam, A. Rajaei et al. // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* – 2014. – V. 28. – P. 94.
105. Comparison of Atherosclerotic Calcification in Major Vessel Beds on the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Rotterdam Study / D. Bos, M. J. Leening, M. Kavousi et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – V. 8, N 12. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003843.
106. Comparison of Serum Dkk1 (Dickkopf-1) and Bone Mineral Density in Patients on Bisphosphonate Treatment Vs no Treatment / Adeel R. Memon, Joseph S. Butler, Michael V. O’Riordan et al. // *J. Clin. Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* – 2013. – V. 16, N 1. – P. 118–124.
107. Composition and Genesis of Calcium Deposits in Atheroma Plaques / M. J. Lara, E. Ros, M. Sierra et al. // *Ultrastructural Pathology.* – 2014. – V. 38, N 3. – P. 167–177.
108. Composition of Carotid Atherosclerotic Plaque Is Associated With Cardiovascular Outcome: a prognostic study / W. E. Hellings, W. Peeters, F. L. Moll et al. // *Circulation.* – 2010. – V.121, N 17. – P.1941–1950.
109. Computed tomography imaging of coronary artery plaque: characterization and prognosis / S. Baumann, M. Renker, F. G. Meinel et al. // *Radiol. Clin. North Am.* – 2015. – V. 53 (2). – P. 307–315.

110. Computed tomography detection of carotid calcium and subclinical carotid atherosclerosis / J. S. Ho, J. J. Cannaday, C. E. Barlow et al. // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – V. 28, N 6. – P. 1601–1607.
111. Cooper, C. Epidemiology of osteoporosis / C. Cooper, L. J. Melton // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1992. – V. 3. – P. 224–229.
112. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study / J. B. Meigs, M. G. Larson, R. B. D'Agostino et al. // *Diabetes Care*. – 2002. – V. 25 (8). – P. 1313–1319.
113. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction / T. S. Polonsky, R. L. McClelland, N. W. Jorgensen et al. // *JAMA*. – 2010. – V. 303. – P. 1610–1616.
114. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals / P. Greenland, L. LaBree, S. P. Azen et al. // *JAMA*. – 2004. – V. 291. – P. 210–215.
115. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women / P. Raggi, M. C. Gongora, A. Gopal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 52. – P. 17–23.
116. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups / R. Detrano, A. D. Guerci, J. J. Carr et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 46, N 358. – P. 1336–1345.
117. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study / S. E. Elias-Smale, R. V. Proenca, M. T. Koller et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – V. 56 – P. 1407–1414.
118. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study / R. Erbel, S. Mohlenkamp, S. Moebus et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – V. 56. – P. 1397–1406.

119. Correlation of calcified carotid plaques detected by panoramic radiograph with risk factors for stroke development / J. Griniatsos, S. Damaskos, N. Tsekouras et al. // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2009. – V. 108, N 4. – P. 600–603.
120. Correlation of serum testosterone with insulin resistance in elderly male type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis / J. W. Xia, S. J. Tan, X. L. Zhang et al. // J. Diabetes Investig. – 2015. – V. 6 (5). – P. 548–552.
121. Correlations between vascular calcification and atherosclerosis: a comparative electron beam CT study of the coronary and carotid arteries / Y. Arad, L. A. Spadaro, M. Roth et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1998. – V. 22. – P. 207–211.
122. Cumming, S. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures / S. Cumming, L. J. 3rd Melton // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 1761–1766.
123. Danilevicius, C. F. Bone metabolism and vascular calcification / C. F. Danilevicius, J. B. Lopes, R. M. R. Pereira // Brazilian J. Med. Biol. Res. – 2007. – V. 40. – P. 435–442.
124. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes / S. Yaturu, S. Humphrey, C. Landry et al. // Med. Sci Monit. – 2009. – V. 15 (1). – CR5–9.
125. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function / C. Hamann, C. Goettsch, J. Mettelsiefen et al. // Am. J. Phys. Endoc. Metab. – 2011. – V. 301. – E1220–1228.
126. Detection of intralesional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern / G. J. Friedrich, N.Y. Moes, V. A. Muhlberger et al. // Am. Heart J. – 1994. – V. 128. – P. 435–441.
127. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy / L. Marcu, J. A. Jo, Q. Fang et al. // Atherosclerosis. – 2009. – V. 204. – P. 156–164.

128. Di Tomaso, G. A. Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage / Di G. Tomaso, V. Díaz-Zuccarini, C. Pichardo-Almarza // *Biomed. Engineering, IEEE*. – 2011. – V. 58, N 12. – P. 3460–3463.
129. Diabetes and risk of fracture: the Blue Montains Eye Study / R. Q. Ivers, R. G. Cumming, P. Mitchell et al. // *Diabetes Care*. – 2001. – V. 24. – P. 1198–1203.
130. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation / H. Lu, D. Kraut, L. C. Gerstenfeld et al. // *Endocrinology*. – 2003. – V. 144. – P. 346–352.
131. Diagnosis and Management of Osteoporosis / M. P. Jeremiah, B. K. Unwin, M. H. Greenawald et al. // *Am. Fam. Physician*. – 2015. – V. 92, N 4. – P. 261–268.
132. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification / A. Sarwar, L. J. Shaw, M. D. Shapiro et al. // *JACC. Cardiovasc Imaging*. – 2009. – V. 2, N 6. – P. 675–688.
133. Differences in association of bone mineral density with coronary artery calcification in men and women: the Rancho Bernardo Study / L. N. Bakhireva, E. L. Barrett-Connor, G. A. Laughlin et al. // *Menopause*. – 2005. – V. 12 (6). – P. 691–698.
134. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction / A. Mauriello, G. Sangiorgi, S. Fratoni et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – V. 45. – P. 1585–1593.
135. Digital X-ray radiogrammetry in the study of osteoporotic fractures: Comparison to dual energy X-ray absorptiometry and FRAX / J. Kälvesten, L. Y. Lui, T. Brismar et al. // *Bone*. – 2016. – V. 86. – P. 30–35.
136. Distribution of calcification in carotid endarterectomy tissues: Comparison of microcomputed tomography imaging with histology / B. Ababneh, L. Rejjal, Y. Pokharel et al. // *Vasc. Med*. – 2014. – V. 19, N 5. – P. 343–350.

137. Doherty, T. M. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem / T. M. Doherty, R. C. Detrano // *Calcif. Tissue Int.* – 1994. – V. 54. – P. 224–230.
138. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis / S. S. Martin, M. J. Blaha, R. Blankstein et al. // *Circulation.* – 2014. – V. 129. – P. 77–86.
139. Ebeling, P. R. Osteoporosis in Men / P. R. Ebeling // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – P. 1474–1482.
140. Edmonds, M. E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus / M. E. Edmonds // *Z. Kardiol.* – 2000. – V. 89, Suppl. 2. – P. 101–104.
141. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes / M. Tancredi, A. Rosengren, A. M. Svensson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V. 373 (18). – P. 1720–1732.
142. Eyres, K. S. Methods of assessing new bone formation during limb lengthening. Ultrasonography, dual energy X-ray absorptiometry and radiography compared / K. S. Eyres, M. J. Bell, J. A. Kanis // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1993. – V. 75, N 3. – P. 358–364.
143. Farhat, G. N. The link between osteoporosis and cardiovascular disease / G. N. Farhat, J. A. Cauley // *Clin. Cases Mineral Bone Metabolism.* – 2008. – V. 5, N 1. – P. 19–34.
144. Finite element analysis of vulnerable atherosclerotic plaques: a comparison of mechanical stresses within carotid plaques of acute and recently symptomatic patients with carotid artery disease / U. Sadat, Z. Y. Li, V. E. Young et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2010. – V. 81. – P. 286–289.
145. Forsen, L. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey / L. Forsen // *Diabetologia.* – 1999. – V. 42, N 8. – P. 920–925.

146. Fowkes, F. Bypass surgery for chronic limb ischemia / F. Fowkes, G. C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – V. 16. DOI: 10.1002/14651858.CD002000.pub2.
147. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk et al. // *Circulation.* – 2003. – V. 108. – P. 1664–1672.
148. Gonnelli, S. Obesity and fracture risk / S. Gonnelli, C. Caffarelli, R. Nuti // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2014. – V. 11 (1). – P. 9–14.
149. Hamerman, D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies / D. Hamerman // *Q. J. Med.* – 2005. – V. 98. – P. 467–484.
150. Hamon, M. Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography-meta-analysis / M. Hamon, R. Morello, J. W. Riddell // *Radiology.* – 2007. – V. 245. – P. 720–731.
151. Hatsukami, T. S. MRI in the early identification and classification of high-risk atherosclerotic carotid plaques / T. S. Hatsukami, C. Yuan // *Imaging Med.* – 2010. – N 2. – P. 63–75.
152. High Agatston Calcium Score of Intracranial Carotid Artery: A Significant Risk Factor for Cognitive Impairment / H. W. Kao, M. Liou, H. W. Chung et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – V. 94, N 39. – e1546.
153. Hoffman, U. Vascular Calcifications in ex Vivo Carotid Specimens: Precision and Accuracy with Multidetector Row CT / U. Hoffman // *Radiology.* – 2003. – V. 229. – P. 375–381.
154. Hyperthyroidism Presenting With Pathologic Fractures / M. D. Sarezky, D. J. Corwin, V. S. Harrison et al. // *Pediatrics.* – 2016. – V. 137, N 2. – P.1–4.
155. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess

- Strategies for Ischemic Syndromes) / K. Malmberg, S. Yusuf, H. C. Gerstein et al. // Registry. *Circulation*. – 2000. – V. 102. – P. 1014–1019.
156. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes / M. Rix, H. Andreassen, P. Eskilsen et al. // *Diabetes Care*. – 1999. – V. 22. – P. 827–831.
157. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study / P. Szulc, E. J. Samelson, D. P. Kiel et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – V. 24 (12). – P. 2023–2031.
158. Increased risk for development of coronary artery calcification in insulin-resistant subjects who developed diabetes: 4-year longitudinal study / E. J. Rhee, J. H. Kim, H. J. Park et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 245. – P. 132–138.
159. Inflammation and the Osteogenic Regulation of Vascular Calcification: A Review and Perspective / Jian-Su Shao, Su-Li Cheng, Justin Sadhu et al. // *Hypertension*. – 2010. – V. 55. – P. 579–592.
160. Intracranial carotid artery calcification on head CT and its association with ischemic changes on brain MRI in patients presenting with stroke-like symptoms: retrospective analysis / S. Erbay, R. Han, S. Baccei et al. // *Neuroradiology*. – 2007. – V. 49 (1). – P. 27–33.
161. Jensen, M. D. Assessment of body composition with use of dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation and comparison with other methods / M. D. Jensen, J. A. Kanaley, L. R. Roust // *Mayo Clin. Proc.* – 1993. – V. 68, N 9. – P. 867–873.
162. Jergensen, L. Bone mineral density in acute stroke patients. Low bone mineral density may predict first stroke in women / L. Jergensen, T. Engstad, B. Jacobsen // *Stroke*. – 2001. – V. 32. – P. 47–51.
163. Kannel, W. B. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study / W. B. Kannel, D. L. McGee // *Circulation*. – 1979. – V. 59. – P. 8–13.
164. Katano, H. Analysis of calcium in carotid plaques with Agatston scores for appropriate selection of surgical intervention / H. Katano, K. Yamada // *Stroke*. – 2007. – V. 38, N 11. – P. 3040–3044.

165. Kesson, C. M. Generalized Osteoporosis in Old Age / C. M. Kesson, N. Morris, A. McCutcheon // *Ann. Rheum. Dis.* – 1947. – V. 6, N 3. – P. 146–161.
166. Kinoshita, Y. Endocrine disorders and osteoporosis / Y. Kinoshita // *Nihon Rinsho. Jap. J. Clin. Med.* – 2015. – V. 73, N 10. – P. 1728–1732.
167. Kozakova, M. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment / M. Kozakova, C. Palombo // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2016. – V. 13 (2).
168. Kronenberg, H. M. Bone and Mineral Metabolism: Where Are We, Where Are We Going, and How Will We Get There? / H. M. Kronenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – V. 101 (3). – P. 795–798.
169. Lenk, R. Röntgendiagnose der koronarsklerose in vivo / R. Lenk // *Fortschr. Geb. Rontgen. Strahlen.* – 1927. – V. 35. – P. 1265–1268.
170. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F. D. Kolodgie, A. P. Burke et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 1262–1275.
171. Low Bone Mass is Associated with Increased Carotid Intima Media Thickness in Men with Type 2 Diabetes Mellitus / de M. Almeida Pereira Coutinho, E. Bandeira, de J. M. Almeida et al. // *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* – 2013. – V. 6. – P. 1–6.
172. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men / S. Beer, C. H. Saely, G. Hoefle et al. // *Osteoporos. Int.* – 2010. – V. 21, N 10. – P. 1695–701.
173. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study / L. Jorgensen, O. Joakimsen, R. G. K. Berntsen et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – V. 160, N 6. – P. 549–556.
174. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). – Washington, DC, DHHS Publication No(PHS) 2012–1601. – Series 11, N 251. – 141 p.

175. MacIntyre, N. J. In vivo measurement of apparent trabecular bone structure of the radius in women with low bone density discriminates patients with recent wrist fracture from those without fracture / N. J. MacIntyre, J. D. Adachi, C. E. Webber // *J. Clin. Densitom.* – 2003. – N 6. – P. 35–43.
176. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: possible contribution to plaque rupture / Y. V. Bobryshev, M. C. Killingsworth, R. S. Lord et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2008. – N 12. – P. 2073–2082.
177. McCarty, M. F. The Molecular Biology and Pathophysiology of Vascular Calcification / M. F. McCarty, B. A. James // *Postgraduate Medicine.* – 2014. – V. 126, Issue 2.
178. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus / F. S. Hough, D. D. Pierroz, C. Cooper et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – V. 174 (4). – R127–138.
179. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes / D. Merlotti, L. Gennari, F. Dotta et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – V. 20. – 683e90.
180. Mineral Surface in Calcified Plaque Is Like That of Bone: Further Evidence for Regulated Mineralization / Melinda J. Duer, Tomislav Friscic, Diane Proudfoot et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 2030–2034.
181. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification / T. M. Doherty, L. A. Fitzpatrick, D. Inoue et al. // *Endocr Rev.* – 2004. – V. 25. – P. 629–672.
182. Moody, A. R. Magnetic resonance direct thrombus imaging / A. R. Moody // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – N 1. – P. 1403–1409.
183. Mortality after osteoporotic fractures / O. Johnell, J. A. Kanis, A. Oden et al. // *Osteoporosis Int.* – 2004. – V. 15. – P. 38–42.
184. Multidetector row CT of the brain and carotid artery: a correlative analysis / L. Saba, R. Montisci, R. Sanfilippo et al. // *Clinical Radiology.* – 2009. – N 64. – P. 767–778.

185. Nicodemus, K. K. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women / K. K. Nicodemus, A. R. Folsom // *Diabetes Care*. –2001. – V. 24, N 7. – P. 1192–1197.
186. Non-invasive measurements of bone mass, structure and strength: current methods and experimental techniques / K. G. Faulkner, C. C. Glueer, S. Majumdar et al. // *Am. J. Radiol.* – 1991. – V. 157. – P. 1229–1237.
187. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography / U. Hoffmann, F. Moselewski, K. Nieman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V. 47. – P. 1655–1662.
188. O’Riordan, M. ADOPT Analysis Shows Rosiglitazone Increases Risk of Fracture in Women / M. O’Riordan // *Heartwire*. – 2007.
189. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity / T. Kasai, K. Bandow, H. Suzuki et al. // *J. Cell. Physiol.* – 2009. – V. 221. – P. 740–749.
190. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology / S. A. Kemink, A. R. Hermus, L. M. Swinkels et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2000. – V. 23, N 5. – P. 295–303.
191. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study / I. Tasić, M. Popović, S. Stojanović et al. // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2015. – V. 143 (1-2). – P. 28–34.
192. Osteoporotic fractures: mortality and quality of life / A. Caliri, De L. Filippis, G. L. Bagnato et al. // *Panminerva Med.* – 2007. – V. 49 (1). – P. 21–27.
193. Pathology of the unstable plaque / R. Virmani, A. P. Burke, A. Farb et al. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2002. – V. 44 (5). – P. 349–356.
194. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries / A. P. Burke, D. K. Weber, F. D. Kolodgie et al. // *Herz.* – 2001. – V. 26 (4). – P. 239–244.

195. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients / E. B. Jude, S. O. Oyibo, N. Chalmers et al. // *Diabet. Care.* – 2001. – N 24. – P.1433–1437.
196. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites / S. Khosla, B. L. Riggs, R. A. Robb et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – V. 19. – P. 1945–1954.
197. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density / T. Nguyen, P. Sambrook, P. Kelly et al. // *Brit. Med. J.* – 1993. – V. 307. – P. 1111–1115.
198. Predictors of death and vascular events in the elderly / K. Jamrozik, R. J. Broadhurst, S. Forbes et al. // *Stroke.* – 2000. – V. 31. – P. 863–868.
199. Predictors of Mortality after Hip Fracture A 10-Year Prospective Study / Nader Paksima, Kenneth J. Koval, Gina Aharanoff et al. // *Bul. NYU Hospital for Joint Diseases.* – 2008. – V. 66 (2). – P. 111–117.
200. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults / H. E. Resnick, R. I. Shorr, L. Kuller et al. // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – V. 54. – P. 869–876.
201. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / G. Leidig-Bruckner, S. Grobholz, T. Bruckner et al. // *BMC Endocr. Disord.* – 2014. – N 11. – P. 14–33.
202. Prevalence and significance of carotid plaques in patients with coronary atherosclerosis / T. G. Kwon, K. W. Kim, H. W. Park et al. // *Korean Circ. J.* – 2009. – V. 39, N 8. – P. 317–321.
203. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus / M. A. Al-Maatouq, M. I. El-Desouki, S. A. Othman et al // *Saudi Med. J.* – 2004. – P. 25, N 10. – P. 1423–1427.
204. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Technical Report Series. – Geneva : WHO, 2003. – 921 p.

205. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action / J. J. Belch, E. J. Topol, G. Agnelli et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – V. 163. – P. 884–892.
206. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography / M. Miralles, J. Merino, M. Busto et al. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – V. 32, N 5. – P. 561–567.
207. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A. S. Agatston, W. R. Janowitz, F. J. Hildner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – V. 15, N 4. – P. 827–832.
208. Quantitative computed tomography in measurement of vertebral trabecular bone mass. A modified method / M. Nilsson, O. Johnell, K. Jonsson et al. // *Acta Radiol.* – 1988. – V. 29, N 6. – P. 719–725.
209. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI / T. Saam, M. S. Ferguson, V. L. Yarnykh et al. // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – V. 25, N 1. – P. 234–239.
210. Race-specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness / L. E. Wagenknecht, C. D. Langefeld, J. J. Carr et al. // *Stroke.* – 2004. – V. 35, N 5. – P. 97–99.
211. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study / D. M. Kado, W. S. Browner, T. Blackwell et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – V. 15. – P. 1974–1980.
212. Relationship Between Angiographically Documented Coronary Artery Disease and Low Bone Mass in Men / E. Erbilin, S. Yazici, H. Özhan et al. // *Circ. J.* – 2007. – V. 71. – P.1095–1098.
213. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes / J. Divers, T. C. Register, C. D. Langefeld et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – V. 26 (7). – P. 1554–1560.

214. Review of the Diabetes Heart Study (DHS) family of studies: a comprehensively examined sample for genetic and epidemiological studies of type 2 diabetes and its complications / D. W. Bowden, A. J. Cox, B. I. Freedman et al. // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – V. 7 (3). – P. 188–201.
215. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. Perimenopause BMD Guidelines Subcommittee of Osteoporosis Canada / E. J. Waugh, M. A. Lam, G. A. Hawker et al. // *Osteoporos. Int.* – 2009. – V. 20, N 1. – P.1–21.
216. Risk factors for postmenopausal osteoporosis / J. F. Aloia, S. H. Cohn, A. Vaswani et al. // *Am. J. Med.* – 1985. – V.78, N 1. – P. 95–100.
217. Risk factors in the pathogenesis of atherosclerotic heart disease and generalized atherosclerosis / C. B. Taylor, G. M. Hass, K. J. Ho et al. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1972. – V. 2, N 3. – P. 239–243.
218. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model / Y. Orita, H. Yamamoto, N. Kohno et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – V. 27. – P. 2058–2064.
219. Rosen, A. J. Risk factors in peripheral atherosclerosis / A. J. Rosen, De R. G. Palma // *Arch. Surg.* – 1973. – V. 107, N 2. – P. 303–308.
220. Russell, D. A. Vascular endothelial growth factor is associated with histological instability of carotid plaques / D. A. Russell, C. R. Abbott, M. J. Gough // *Br. J. Surg.* – 2008. – V. 95. – P. 576–581.
221. Scoring of coronary artery calcium scans: History, assumptions, current limitations, and future directions / K. Alluri, P. H. Joshi, T. S. Henry et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – V. 239 (1). – P. 109–117.
222. Shanbhogue, V. V. Age- and Sex-Related Changes in Bone Microarchitecture and Estimated Strength. A Three-Year Prospective Study Using HR-pQCT / V. V. Shanbhogue, K. Brixen, S. Hansen // *J. Bone Miner. Res.* – 2016. DOI: 10.1002/jbmr.2817.

223. Silverberg, S. J. Postmenopausal osteoporosis / S. J. Silverberg, R. Lindsay // *Med. Clin. North Am.* – 1987. – V. 71 (1). – P. 41–57.
224. Silverman, P. M. Multislice computed tomography. A practical approach to clinical protocols / P. M. Silverman. – Lippincott Williams & Wilkins (USA). – 2002. – P. 363.
225. Sousa, M. R. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial / M. R. Sousa , A. L. Ribeiro // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – N 92. – P. 229–238.
226. Starup-Linde, J. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? / J. Starup-Linde, P. Vestergaard // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – V. 173 (3). – P. 93–99.
227. Steinmann, B. Risk factors and age / B. Steinmann // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1975. – V. 105, N 12. – P. 373–378.
228. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk / D. P. Howard, van G. W. Lammeren, P. M. Rothwell et al. // *Stroke.* – 2015. – V. 46 (1). – P. 182–189.
229. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density / S. Nayak, D. L. Edwards, A. A. Saleh, S. L. Greenspan // *Osteoporos. Int.* – 2015. – V. 26 (5). – P. 1543–1554.
230. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture / M. Janghorbani, Van R. M. Dam, W. C. Willett, F. B. Hu // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – V. 166. – P. 495–505.
231. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblastlike vascular cells to calcify / K. E. Watson, K. Bostrom, R. Ravindranath et al. // *J. Clin. Invest.* – 1994. – V. 93. – P. 2106–2113.

232. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis / A. Marques, R. Ferreira, E. Santos et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – V. 74 (11). – P. 1958–1567.
233. The atherosclerotic plaque / J. A. Mundo-Sagardía, Y. Figueroa, P. I. Altieri et al. // *P. R. Health Sci. J.* – 2008. – V. 27, N 3. – P. 241–246.
234. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in men / Le E. S. Blanc, C. M. Nielson, L. M. Marshall et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – V. 94. – P. 3337–3346.
235. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques / H. Huang, R. Virmani, H. Younis et al. // *Circulation.* – 2001. – V. 103 (8). – P. 1051–1056.
236. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study / T. W. O'Neill, D. Felsenberg, J. Varlow et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – V. 11 (7). – P. 1010–1018.
237. The relationship between insulin resistance and osteoporosis in elderly male type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy / J. Xia, Y. Zhong, G. Huang et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2012. – V. 73 (6). – P. 546–551.
238. The Risk of Fractures Associated with Thiazolidinediones: A Self-controlled Case-Series Study / Ian J. Douglas, Stephen J. Evans, Stuart Pocock et al. // *PLoS Medicine.* – 2009. – V. 6, N 9. – e1000154.
239. The ten year prognostic value of zero and minimal coronary artery calcium: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / P. H. Joshi, M. J. Blaha, M. J. Budoff et al. // *Circulation.* – 2014. – V. 130. – A11701.
240. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women / J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell et al. // *Osteoporos. Int.* – 2007. – V. 18. – P. 1033–1046.
241. Type 2 diabetes and bone / W. D. Leslie, M. R. Rubin, A. V. Schwartz et al. // *J. Bone Min. Res.* – 2012. – V. 27. – P. 1–7.

242. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy x-ray absorptiometry and independently of bone mineral density / A. M. Schott, S. Weill-Engerer, D. Hans et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1995. – V. 10. – P. 243–249.
243. Unstable carotid plaques: preoperative identification and association with intraoperative embolisation detected by transcranial Doppler / M. E. Gaunt, L. Brown, T. Harttsshome et al. // *J. Vasc. Surg.* – 1996. – V. 11. – P. 78–82.
244. Usefulness of insulin resistance estimation and the metabolic syndrome in predicting coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus / N. N. Mehta, P. Krishnamoorthy, S. S. Martin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – V. 107 (3). – P. 406–411.
245. Van Damme, H. Pathologic aspects of carotid plaques: surgical and clinical significance / Van H. Damme, M. Vivario // *Intern. Angiol.* – 1993. – V. 12. – P. 299–311.
246. Varying contributions of growth and ageing to racial and sex differences in femoral neck structure and strength in old age / X. F. Wang, Y. Duan, T. J. Beck et al. // *Bone.* – 2005. – V. 36. – P. 978–986.
247. Vascular calcification in ex vivo carotid specimens: precision and accuracy of measurements with multi-detector row CT / U. Hoffmann, D. C. Kwait, J. Handwerker et al. // *Radiology.* – 2003. – V. 229 (2). – P. 375–381.
248. Vattikuti, R. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective / R. Vattikuti, D. A. Towler // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 286. – P. 686–696.
249. Vestergaard, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis / P. Vestergaard // *Osteoporos. Int.* – 2007. – V. 5. – P. 62–66.
250. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound / I. K. Jang, B. E. Bouma, D. H. Kang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – V. 39 (4). – P. 604–609.

251. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms / K. Toutouzas, G. Benetos, A. Karanasos et al. // *Eur. Heart J.* – 2015. – V. 36 (45). – P. 3147–3154.
252. Wang, M. Management recommendations for osteoporosis in clinical guidelines / M. Wang, M. Bolland, A. Grey // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2015. – V. 84. – P. 687–692.
253. Wu, S. F. Body Mass Index May Positively Correlate with Bone Mineral Density of Lumbar Vertebra and Femoral Neck in Postmenopausal Females / S. F. Wu, X. J. Du // *Med. Sci Monit.* – 2016. – V. 22. – P. 145–151.
254. Zebaze, R. Age-related changes in bone remodelling and microarchitecture / R. Zebaze, E. Seeman, E. S. Orwoll, J. P. Bilezikian, D. Vanderschueren // *Osteoporosis in Men.* – San Diego, CA : Academic Press, 2010. – P. 167–178.