

# Кальцификация абдоминальной аорты при периферическом атеросклерозе: факторы риска и маркеры

М. В. Мельников, В. А. Зелинский, А. С. Жорина, Д. А. Чуглова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## Абстракт

**Цель.** Выявление наиболее значимых предикторов развития и маркеров кальциноза брюшной аорты у больных периферическим атеросклерозом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 193 больных периферическим атеросклерозом. Основную группу составили 108 пациентов с признаками кальцификации брюшной аорты. Группа контроля представлена 85 больными периферическим атеросклерозом без кальциноза брюшной аорты. Кальцификация брюшной аорты верифицировалась посредством компьютерной томографии. Для определения факторов риска и маркеров кальциноза брюшной аорты использовалась модель многомерного регрессионного анализа.

**Результаты.** По данным исследования, наиболее значимыми факторами риска развития кальциноза брюшной аорты у пациентов периферическим атеросклерозом явились: женский пол, повышенное систолическое артериальное давление, длительность курения, гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-реактивного белка, а маркерами – ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, остеопороз.

**Выводы.** Определение ранних предикторов и маркеров кальцификации абдоминальной аорты может существенно повлиять на индивидуальную программу лечения, что, безусловно, скажется на результатах как консервативного, так и хирургического лечения периферического атеросклероза.

**Ключевые слова:** кальциноз, брюшная аорта, периферический атеросклероз, фактор риска, маркер.

## An abdominal aortic calcification in peripheral arterial occlusive disease: risk factors and markers

M. V. Melnikov, V. A. Zelinskiy, A. S. Zhorina, D. A. Chuglova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

## Abstract

**Purpose.** The objective of the study was to determine the strength predictors and markers of an abdominal aortic calcification in patients with peripheral arterial occlusive disease.

**Materials and methods.** A total of 193 patients with peripheral arterial occlusive disease were included in the study. The study group included 108 patients with objective sign of an abdominal aortic calcification. The control group was presented by 85 patients with peripheral arterial occlusive disease without an abdominal aortic calcification. An abdominal aortic calcification have been verified by CT-imaging. Multivariate logistic regression identified predictors and markers of an abdominal aortic calcification. Odd ratios were adjusted for patient demographics, comorbidities and laboratory values.

**Results.** Multivariate predictors and markers of an abdominal aortic calcification included female gender, systolic arterial hypertension, smoking duration, hyperhomocysteinemia, a high serum C-reactive protein level, ischemic heart disease, cerebrovascular disease and osteoporosis.

**Conclusion.** Identification of an abdominal aortic calcification predictors and markers might significantly influence the treatment strategy, short and long-term outcomes in patients with peripheral arterial occlusive disease follow vascular interventions.

**Keywords:** calcinosis, abdominal aorta, peripheral arterial occlusive disease, atherosclerosis, risk factor, marker.

## Актуальность

Вторая половина XX – начало XXI века характеризуется стремительным ростом числа больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в генезе которых ведущую роль играет атеросклероз [1, 2]. Отмечено, что у ряда больных распространенным атеросклерозом может наблюдаться кальцификация брюшной аорты (КБА).

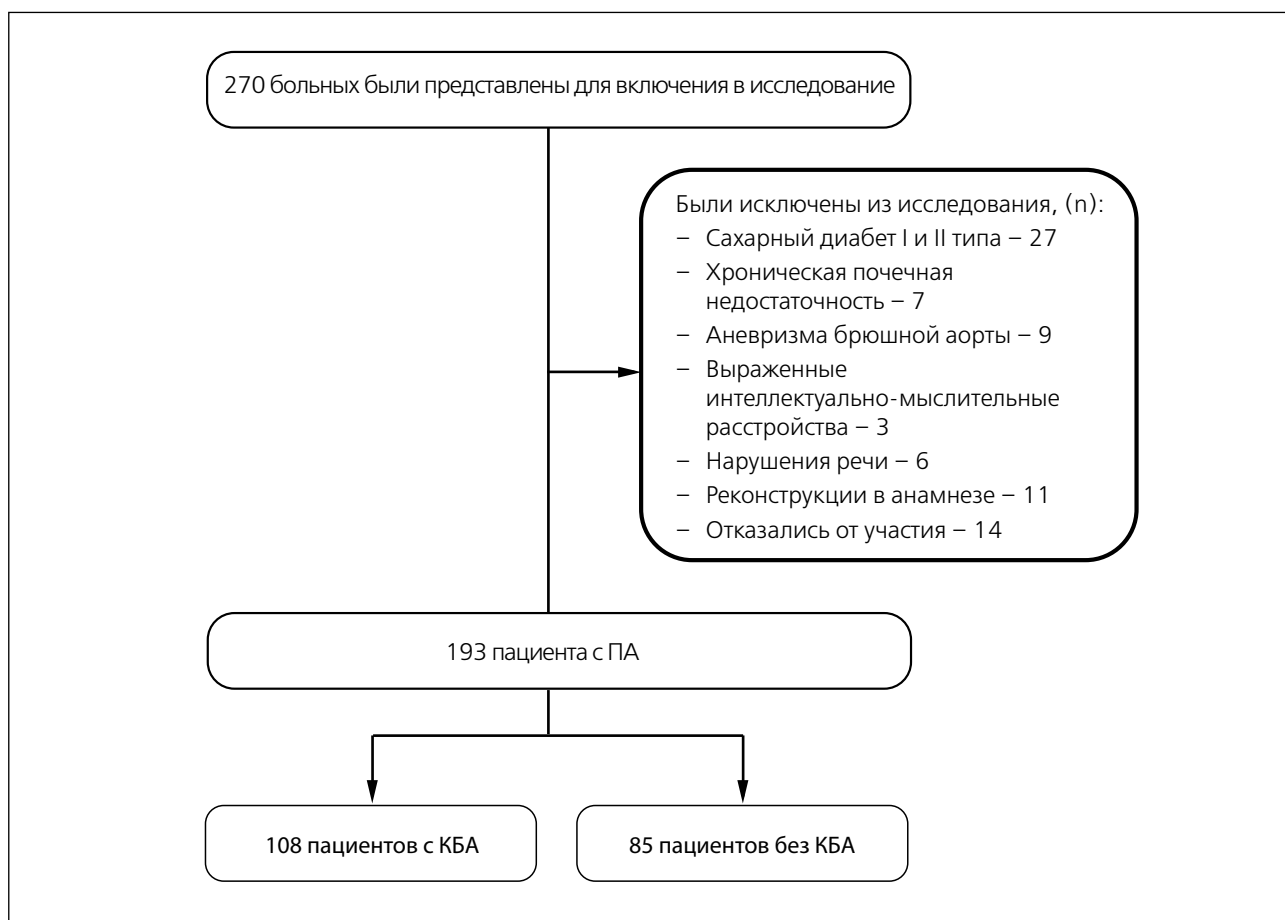
В большинстве исследований, посвященных КБА, авторы основное внимание уделяют изучению эпидемиологии состояния и последствиям кальцификации в виде высокой частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и смертельных [3–]. Доказано, что КБА увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, ишемических инсультов и инфарктов миокарда [3, 4, 7, 8], способствует развитию окклюзии аорты, ее аневризматической трансформации, а также дистальной эмболизации [9, 10]. Кроме того, КБА оказывает негативное влияние на результаты как эндоваскулярных, так и открытых вмешательств на аорте и периферических артериях [10, 11].

Данные литературы о возможных факторах риска и состояниях, способствующих формированию КБА, крайне скудны, противоречивы и недостаточно убедительны, особенно в тех случаях, когда речь идет о пациентах с периферическим атеросклерозом (ПА). В связи с чем целью нашего исследования является выявление наиболее значимых предикторов развития и маркеров КБА у пациентов, страдающих ПА.

## Материалы и методы

С января 2010 по декабрь 2011 года в отделении сосудистой хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова находились на лечении 270 пациентов ПА с преимущественной локализацией процесса в аорто-подвздошном сегменте. У всех пациентов отмечены явления хронической ишемии нижних конечностей, и они поступили для выполнения плановых реконструктивно-пластических вмешательств на сосудах. По методологическим соображениям критериями невключения в исследование явились:

**Рисунок 1.** Формирование исследуемых когорт



Примечание: ПА – периферический атеросклероз; КБА – кальцификация брюшной аорты.

сахарный диабет I и II типа, хроническая почечная недостаточность, несахарный диабет, аневризматическая трансформация брюшной аорты, интеллектуально-мыслительные расстройства, нарушения речи, ранее перенесенные реконструктивно-пластические вмешательства на артериях нижних конечностей, отказ от участия в исследовании. Таким образом, в данное исследование было включено 193 пациента: 108 пациентов с КБА (основная группа) и 85 пациентов без признаков КБА (контрольная группа) (рис. 1).

Помимо общеклинических обследований, являющихся обязательными в программе предоперационной подготовки, всем пациентам выполнялось расширенное исследование системы гемостаза и специфических сывороточных маркеров ПА, эхокардиография, компьютерная томография (КТ) брюшной аорты.

Исследование брюшной аорты (от диафрагмы до ее бифуркации) без контрастного усиления, с толщиной среза 0,5 мм, выполнялось на мультиспиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 (Япония). Были выполнены мультипланарные и 3D-реконструкции полученных аксиальных изображений. Проводилась оценка плотности кальциатов, определялась их толщина и протяженность (количество последовательных срезов, на которых определяется обызвествление), наличие и выраженность сужения просвета сосуда (рис. 2).

*Анализируемые варианты.* Выбор переменных вариантов произведен из числа уже определенных в научной литературе потенциальных предикторов кальцификации абдоминальной аорты у лиц без признаков сердечно-сосудистой патологии. Анализу подверглись демографические факторы (возраст, гендерные особенности), общесоматический статус (индекс массы тела, курение, употребление алкоголя (более 30 г спирта в сутки), факторы, связанные с периферическим атеросклерозом (длительность заболевания, стадия ишемии), и морбидный фон (хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь (инсульт или транзиторно-ишемическая атака в анамнезе), остеопороз, онкологические заболевания), а также лабораторные показатели (липидный профиль, уровень С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, общего кальция и магния). Кроме того, попавшие в зону КТ-сканирования нижнегрудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника были исследованы на предмет наличия признаков остеопороза: прогибание замыкательных пластинок тел позвонков по диффузно-вогнутому типу, позвонково-дисковая диссоциация, повышение лучевой прозрачности позвонков.

Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие.

*Статистический анализ.* Исследование было спланировано с мощностью в 90 %. Расчет ми-

**Рисунок 2.** КТ брюшной аорты пациента К., 64 года. Кальцификация брюшной аорты на фоне билатеральной окклюзии наружной подвздошной артерией



нимально необходимой выборки проводился на основании минимального клинического отличия в 30 %. Все данные обработаны статистически с применением методов вариационной статистики. Описательная статистика включала количество наблюдений ( $n$ ), среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), проценты. Различия между непрерывными вариантами оценивали с помощью теста Манна–Уитни и критерия Стьюдента. Различия между категориальными вариантами – с помощью «кси-квадрат» теста.  $P < 0,05$  считали статистически достоверным. Все варианты со значением  $P < 0,05$  использовались для построения модели многомерного регрессионного анализа. Результаты многомерного регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проводился при помощи пакета компьютерных программ SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## Результаты

Основные демографические, клинические, лабораторные показатели, полученные у основной и контрольной группы пациентов, были подвергнуты одномерному регрессионному анализу, результаты которого представлены в табл. 1.

Одномерный регрессионный анализ позволил выявить независимые переменные с уровнем  $P < 0,05$ : женский пол, перемежающаяся хромота, критическая ишемия, распространенность табакокурения, длительность курения, ИМТ, повышенное систолическое артериальное давление, ИБС, ЦВБ, остеопороз, гипергомоцистеинемия, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, общего кальция сыворотки крови.

**Таблица 1.** Результаты одномерного регрессионного анализа вариант ассоциированных с кальцификацией брюшной аорты

Характеристики	с КБА	без КБА	P
	n = 108	n = 85	
<b>Демографические</b>			
Возраст (лет), M ( $\pm$ )	57,8 $\pm$ 15,4	56,6 $\pm$ 16,8	0,675
Женский пол, n (%)	32 (29,6 %)	16 (18,8 %)	< 0,001*
<b>Общесоматический статус и морбидный фон</b>			
Проявления ишемии конечности:			
• перемежающаяся хромота, n (%)	72 (66,6 %)	42 (49,4 %)	0,018*
• критическая ишемия, n (%)	36 (33,4 %)	43 (50,6 %)	0,024*
Курение, n (%)	92 (85,2 %)	62 (72,9 %)	0,008*
Длительность курения (лет), M ( $\pm$ )	26,4 $\pm$ 4,6	16,2 $\pm$ 4,8	< 0,001*
Прием алкоголя, n (%)	8 (7,4%)	7 (8,2 %)	0,346
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M ( $\pm$ )	27,0 $\pm$ 6,1	29,2 $\pm$ 6,9	0,016*
ХОБЛ, n (%)	46 (42,5 %)	31 (36,4 %)	0,568
Систолическое артериальное давление (mmHg), M ( $\pm$ )	164 $\pm$ 12	137 $\pm$ 13	< 0,001*
Диастолическое артериальное давление (mmHg), M ( $\pm$ )	75 $\pm$ 13	74 $\pm$ 14	0,898
ИБС, n (%)	59 (54,6 %)	30 (35,2 %)	0,021*
ХСН, n (%)	64 (59,2 %)	53 (62,3 %)	0,458
ЦВБ, n (%)	28 (25,9 %)	14 (16,4 %)	0,011*
Онкология, n (%)	4 (3,7 %)	3 (3,5 %)	0,488
Остеопороз, n (%)	76 (70,3 %)	35 (41,1 %)	< 0,001*
<b>Лабораторные показатели</b>			
Общий холестерин, M ( $\pm$ ), ммоль/л	4,2 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 1,8	0,678
Липопротеиды низкой плотности, M ( $\pm$ ), ммоль/л	3,1 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,9	0,564
Гомоцистеин, M ( $\pm$ ), мкмоль/л	16,5 $\pm$ 4,8	8,4 $\pm$ 3,6	< 0,001*
C-реактивный белок, M ( $\pm$ ), мг/л	14,6 $\pm$ 5,1	6,4 $\pm$ 3,8	< 0,001*
Фибриноген, M ( $\pm$ ), г/л	7,6 $\pm$ 1,2	6,8 $\pm$ 1,1	0,007*
Общий кальций, M ( $\pm$ ), ммоль/л	2,48 $\pm$ 0,04	2,5 $\pm$ 0,06	0,006*
Сывороточный магний, M ( $\pm$ ), ммоль/л	0,8 $\pm$ 0,22	0,9 $\pm$ 0,45	0,642

Примечание: M – среднее значение; n – абсолютное значение;  $\pm$  – стандартное отклонение; \* – статистически достоверно значимое отличие; КБА – кальцификация брюшной аорты; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

Независимые переменные одномерного регрессионного анализа с уровнем  $P < 0,05$  были использованы для построения модели многомерного регрессионного анализа, который развеял сомнения в отношении дискуссионных факторов риска. Как оказалось, наиболее значимыми факторами риска развития КБА у пациентов с ПА явились: женский пол (ОШ, 1,44; 95 % ДИ, 1,28–1,63), увеличение уровня систолического артериального давления (ОШ, 1,28; 95 % ДИ, 1,10–1,49), длительность табакокурения (ОШ, 2,08; 95 % ДИ, 1,78–2,43), гипергомоцистеинемия (ОШ, 1,23; 95 % ДИ, 1,03–1,44) и увеличение уровня С-реактивного белка (ОШ, 1,42; 95 % ДИ, 1,24–1,63), а маркерами наличия КБА – ИБС (ОШ, 1,7; 95 % ДИ, 1,38–2,03), остеопороз (ОШ, 2,12; 95 % ДИ, 1,58–2,41), цереброваскулярная болезнь (ОШ, 1,51; 95 % ДИ, 1,08–2,11).

## Обсуждение

По данным ряда исследований, проведенных в США и Европе, КБА – достаточно частое явление и в зависимости от локализации (топической и морфологической), этнических и общесоматических факторов, его распространенность колеблется от 18 до 95–98 % в общей популяции [12, 13]. Вместе с тем данных о факторах риска и маркерах КБА совсем немного. В наиболее значимых и полных обзорах литературы [14, 15] к факторам риска развития КБА относят прежде всего женский пол, возраст, табакокурение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет и хроническую почечную недостаточность. В то же самое время авторы отмечают, что роль сывороточных маркеров (липиды, С-реактивный белок, гомоцистеин) КБА требует дальнейшего уточнения.

В настоящей работе мы подтвердили значение уже известных факторов риска КБА, таких как женский пол, артериальная гипертензия, и уточнили роль некоторых дискуссионных предикторов. Согласно нашим результатам табакокурения увеличивает риск развития КБА. При этом, средняя продолжительность курения у пациентов с КБА значительно превосходит таковую у пациентов без КБА ( $26,4 \pm 4,6$  vs  $16,2 \pm 4,8$ ;  $P < 0,001$ ). Хотя, патогенез КБА остается до конца не изученным, в нашем исследовании мы подтвердили мнение некоторых авторов о возможной роли воспаления (С-реактивный белок) [16] и гипергомоцистеинемии [17] в тогенезе кальцификации аортальной стенки. По результатам многомерного регрессионного анализа, гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-реактивного белка явились независимыми предикторами развития КБА у пациентов с ПА.

Взаимосвязь, как между ИБС и КБА [3–6, 10–13], так и между остеопорозом и КБА [11, 18, 19], установлена уже давно. Результаты нашего исследования также подтверждают, что кальцификация стенки брюшной аорты у больных периферическим

атеросклерозом часто сочетается с ИБС и остеопорозом. Можно предположить, что КБА является, по сути, промежуточным звеном между остеопорозом и кардиоцеребральными осложнениями. Костная ткань при развитии остеопороза является источником свободного кальция, который, откладываясь в стенке аорты, снижает ее эластичность, увеличивая периферическое сопротивление и, как следствие, постнагрузку на миокард. В свою очередь, это приводит к развитию стойкой систолической артериальной гипертензии, что наглядно продемонстрировано в нашем исследовании (средний уровень систолического артериального давления у пациентов с КБА –  $164 \pm 12$  мм рт. ст. vs  $137 \pm 13$  мм рт. ст. ( $< 0,001$ )). Грубые изменения системной гемодинамики приводят к гипертрофии и дилатации левых отделов сердца, которые являются общепризнанными независимыми предикторами кардиоцеребральных катастроф. Таким образом, выраженный остеопороз, систолическая артериальная гипертензия и ИБС могут отчасти выступать маркерами кальцификации стенки брюшной аорты.

Ряд предыдущих исследований показали, что женщины обладают высоким риском развития кальцификации абдоминальной аорты, сочетающейся с остеопорозом [20, 21]. Однако существенным недостатком этих исследований явилось то, что все они были проведены у здоровых женщин пременопаузального периода. В наше исследование были включены женщины более старшего возраста с явлениями ПА, который, как известно, значимо превалирует в мужской популяции. Поэтому несколько неожиданно для нас было то, что у пациентов с ПА именно женский пол явился независимым предиктором развития КБА. Это может указывать на то, что КБА играет определенную роль в развитии и прогрессировании ПА у женщин.

Как и все проводимые исследования, наше исследование имеет свои сильные и слабые стороны. Сильной стороной нашего исследования является верификация факторов риска и маркеров КБА в специфической популяции (у пациентов с ПА). Однако наше исследование обладало и рядом недостатков. Во-первых, небольшая по размеру выборка, и, как следствие, большие, включенные в исследование, не могут с абсолютной вероятностью характеризовать пациентов с кальцификацией абдоминальной аорты и без нее, что в значительной степени могло сказаться на результатах исследования. Во-вторых, это возможность погрешности результатов КТ при диагностике КБА и остеопороза.

## Заключение

Результаты нашего исследования показали, что независимыми предикторами и маркерами КБА у пациентов с ПА являются женский пол, систолическая артериальная гипертензия, длительность курения, гипергомоцистеинемия, повышенный

уровень С-реактивного белка, ИБС, остеопороз. Необходимо проведение дополнительных крупных исследований для верификации ранних предикторов и сывороточных маркеров КБА, а также уточнение взаимосвязи между кальцификацией абдоминальной аорты и ПА. Это может существенно повлиять на индивидуальную программу лече-

ния и в значительной степени улучшить результаты как консервативного, так и хирургического лечения периферического атеросклероза.

### Конфликт интересов

Отсутствует.

### Список литературы

1. *Clinical angiology*. Ed. by A.V. Pokrovsky. In 2 vols. Moscow: Medicine Publishers, 2004. Russian (Клиническая ангиология: в 2 т./ под ред. А. В. Покровского. М.: Медицина, 2004).
2. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Samorodskaja I.V. Results of an epidemiological study «the structure of blood circulatory system diseases and the need for certain types of specialized medical diagnostic care of adult patients seeking medical care in public health facilities». *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007; 5: 4–7. Russian (Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Результаты эпидемиологического исследования «Структура болезней системы кровообращения и потребность в отдельных видах специализированной лечебно-диагностической помощи среди взрослых пациентов, обратившихся за медицинской помощью в государственные медицинские учреждения» // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. №5. С. 4–7).
3. Irribarren C., Sidney S., Sternfeld B. et al. Calcification of the aortic arch: risk factor and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA*. 2000; 283 (21): 2810–15.
4. Li J., Galvin H.K., Johnson S.C. et al. Aortic calcification on plain chest radiography increases risk for coronary artery disease. *Chest*. 2002; 121: 1468–71.
5. Samelson E.J., Cupples L.A., Broe K.E. et al. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J. Bone Miner Res*. 2007; 22 (9): 1449–54.
6. Danielsen R., Sigvaldason H., Thorgeirsson G. et al. Predominance of aortic calcification as an atherosclerotic manifestation in women: the Reykjavik study. *J. Clin Epidemiol*. 1996; 49 (3): 383–7.
7. Takasu J., Mao S., Budoff M.J. Aortic atherosclerosis detected with electron beam CT as a predictor of obstructive coronary artery disease. *Acad. Radiol*. 2003; 10 (6): 631–37.
8. Wilson P.W., Kauppila L.I., O'Donnell C.J. et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001; 103 (11): 1529–34.
9. Faxon D.P., Creager M.A., Smith S.C. et al. Atherosclerotic vascular disease: executive summary: atherosclerotic vascular conference proceeding for healthcare professional from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2004; 109: 2595–2604.
10. Tintut Y., Demer L. L. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol*. 2001; 12 (5): 555–60.
11. Harbaugh C. M., Terjimanian M.N., Lee J.S. et al. Abdominal aortic calcification and surgical outcomes in patients with no known cardiovascular risk factors. *Ann Surg*. 2012; 00:1–8.
12. Allison M.A., Budoff M.J., Nasir K. et al. Ethnic-specific risks for atherosclerotic calcification of the thoracic and abdominal aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J. Cardiol*. 2009; 104 (6): 812–17.
13. Wong N.D., Lopez V.A., Allison M. et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214 (2): 436–41.
14. Jayalath R.W., Mangan S.H., Gollidge J. Aortic Calcification. *Eur J. Vasc Endovasc Surg*. 2006; 30 (5): 476–88.
15. Melnikov M.V., Zelinskiy V.A., Apresyan A.U. Predictors and blood markers of abdominal aortic calcification. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2012; 44 (4): 12–17. Russian (Мельников М.В., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Предикторы и сывороточные маркеры кальциноза брюшной аорты // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. №44 (4). С. 12–17).
16. Van der Meer I.M., De Maat M.P., Hak A. E. et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam study. *Stroke*. 2002; 33 (12): 2750–55.
17. Van Campenbout A., Moran C.S., Parr A. et al. Role of homocysteine in aortic calcification and osteogenic cell differentiation. *Atherosclerosis*. 2009; 202 (2): 557–66.
18. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001; 68 (5): 271–76.
19. Naves M., Rodriguez-Garcia M., Diaz-Lopez J.B. et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (8): 1161–66.
20. Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M. et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (8): 1926–31.
21. Kuller L.H., Matthews K.A., Sutton-Tyrrell K. et al. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (9): 2189–98.