

Кальцификация брюшной 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 имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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.

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

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

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

Aim. The objective of the study was to determine the most significant predictors and markers of an abdominal aortic calcification in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Methods. A total of 193 patients with peripheral arterial occlusive disease were included in the study. The study group included 108 patients with objective signs 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 analysis identified predictors and markers of an abdominal aortic calcification. Odd ratios were adjusted for demographics, comorbidities and laboratory values of patients.

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

Conclusion. Identification of abdominal aortic calcification predictors and markers may significant influence on the treatment strategy, short and long-term outcomes in patients with peripheral arterial occlusive disease.

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

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, посвящённых КБА, авторы основное внимание уделяют изучению эпидемиологии и последствиям кальцификации, в виде высокой частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и смертельных [3-6]. Доказано, что КБА увеличивает риск развития ишемической болезни сердца,

ишемических инсультов и инфарктов миокарда [3, 4, 7, 8], способствует развитию окклюзии аорты, её 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. В связи с чем, целью нашего исследования является выявление наиболее значимых предикторов развития и маркеров КБА у пациентов, страдающих периферическим атеросклерозом.

Материал 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 с периферическим атеросклерозом 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. Критериями исключения были: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, аневризматическая трансформация брюшной аорты, ранее перенесенные реконструктивно-пластические вмешательства на артериях нижних конечностей. Таким образом, в данное исследование было включено 193 пациента: 108 пациентов с КБА (основная группа) и 85 пациентов без признаков КБА (контрольная группа).

Помимо клинических обследований всем пациентам выполнялось расширенное исследование системы гемостаза и сывороточных маркеров атеросклероза, эхокардиография, компьютерная томография 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 (рисунок 1).

Анализируемые варианты

Выбор переменных произведен из числа потенциальных предикторов кальцификации брюшной аорты у лиц без признаков сердечно-сосудистой

Рисунок 1. Компьютерная томография брюшной аорты пациента К., 64 лет. Кальцификация брюшной аорты на фоне билатеральной окклюзии наружной подвздошной артерии.



патологии. Анализу подверглись возраст, гендерные особенности, 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, инсульт или транзиторно-ишемическая атака в анамнезе, остеопороз, онкологические заболевания), а также лабораторные показатели (липидный профиль, С-реактивный белок, фибриноген, гомоцистеин, общий кальций и магний). Кроме того, нижегрудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, попавшие в зону сканирования при компьютерной томографии, были исследованы на предмет наличия признаков остеопороза: прогибание замыкательных пластинок тел позвонков по диффузно-вогнутому типу, позвонково-дисковая диссоциация, повышение лучевой прозрачности позвонков.

Статистический анализ

Исследование было спланировано с мощностью в 90%. Расчет минимально необходимой выборки проводился на основании минимального клинического отличия в 30%. Все данные обработаны статистически с применением методов вариационной статистики. Описательная статистика включала ко-

личество 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 теста «кси-квадрат», $p < 0,05$ считали статистически достоверным. Все варианты со значением $p < 0,05$ использовались для построения модели многомерного регрессионного анализа, результаты которого 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 основной и контрольной групп пациентов были подвергнуты одномерному регрессионному анализу, результаты которого представлены в таблице 1.

Одномерный регрессионный анализ позволил выявить независимые переменные с уровнем $p < 0,05$: женский пол, перемежающаяся хромота, критическая ишемия, распространенность курения, длительность курения, ИМТ, повышенное систолическое артериальное давление, ИБС, ЦВБ, остеопороз, гипергомоцистеинемия, повышение

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

Характеристики	С КБА (n=108)	Без КБА (n=85)	p
Возраст, лет	57,8±15,4	56,6±16,8	0,675
Женский пол	32 (29,6%)	16 (18,8%)	< 0,001
Перемежающаяся хромота	72 (66,6%)	42 (49,4%)	0,018
Критическая ишемия	36 (33,4%)	43 (50,6%)	0,024
Курение	92 (85,2%)	62 (72,9%)	0,008
Длительность курения, лет	26,4±4,6	16,2±4,8	< 0,001
Прием алкоголя	8 (7,4%)	7 (8,2%)	0,346
ИМТ, кг/м ²	27,0±6,1	29,2±6,9	0,016
ХОБЛ	46 (42,5%)	31 (36,4%)	0,568
Систолическое АД, мм рт.ст.	164±12	137±13	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75±13	74±14	0,898
ИБС	59 (54,6%)	30 (35,2%)	0,021
ХСН	64 (59,2%)	53 (62,3%)	0,458
ЦВБ	28 (25,9%)	14 (16,4%)	0,011
Онкология	4 (3,7%)	3 (3,5%)	0,488
Остеопороз	76 (70,3%)	35 (41,1%)	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±1,6	4,4±1,8	0,678
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±0,8	2,9±0,9	0,564
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,5±4,8	8,4±3,6	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	14,6±5,1	6,4±3,8	< 0,001
Фибриноген, г/л	7,6±1,2	6,8±1,1	0,007
Общий кальций, ммоль/л	2,48±0,04	2,5±0,06	0,006
Сывороточный магний, ммоль/л	0,8±0,22	0,9±0,45	0,642

Примечание: полученные значения представлены в виде $M \pm m$ – среднее значение \pm стандартное отклонение; КБА – кальцификация брюшной аорты; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

уровня С-реактивного белка, фибриногена, общего кальция сыворотки крови.

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 периферическим атеросклерозом 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 соматических факторов его распространенность колеблется от 18% до 98% в общей популяции [12, 13]. Вместе с тем данными 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, курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет и хроническую почечную недостаточность. В то же время авторы отмечают, что роль сывороточных маркеров (липиды, С-реактивный белок, гомотеин) 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 курение 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 патогенезе кальцификации аортальной стенки. По результатам многомерного регрессионного анализа, гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-реактивного белка явились независимыми предикторами развития КБА у пациентов с периферическим атеросклерозом.

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 показано в нашем исследовании (средний уровень систолического артериального давления у пациентов с КБА 164 ± 12 мм рт. ст. против 137 ± 13 мм рт. ст. в контрольной группе, $p < 0,001$). Нарушения 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 показал, что женщины обладают высоким риском развития кальцификации брюшной аорты, сочетающейся с остеопорозом [20, 21]. Однако, существенным недостатком этих исследований явилось то, что все они были проведены у здоровых женщин предменопаузального периода. В наше исследование были включены женщины более старшего возраста с явлениями периферического атеросклероза, который, как известно, значимо превалирует в мужской популяции. Поэтому, несколько неожиданно для нас было то, что у пациентов с периферическим атеросклерозом именно женский пол явился независимым предиктором развития КБА. Это может указывать на то, что КБА играет определенную роль в развитии и прогрессировании периферического атеросклероза у женщин.

Сильной стороной нашего исследования является верификация факторов риска и маркеров КБА в специфической популяции (у пациентов с периферическим атеросклерозом). Однако наше исследование обладало и рядом недостатков. Во-первых, небольшая по размеру выборка и, как следствие, больные, включенные в исследование, не могут с абсолютной вероятностью характеризовать пациентов с кальцификацией брюшной аорты и без нее, что в значительной степени могло сказаться на результатах исследования. Во-вторых, это возможность погрешности результатов компьютерной томографии при диагностике КБА и остеопороза.

Заключение

Результаты исследования показали, что независимыми предикторами и маркерами КБА у пациентов с периферическим атеросклерозом

являются женский пол, систолическая артериальная гипертензия, длительность курения, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень С-реактивного белка, ИБС, остеопороз.

Список литературы

1. *Clinical Angiology: guidance. Edited by AV. Pokrovskii. 2 volumes. Moscow: Medicine; 2004. Russian (Клиническая ангиология: руководство. Под ред. А.В. Покровского. В 2-х тт. М.: Медицина; 2004).*
2. *Bokeria LA, Stupakov IN, Samorodskaya IV. Results of epidemiological study «the structure of 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 ЛА, Ступаков ИИ, Самородская ИВ. 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;5:4-7).*
3. *Iribarren 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;283:2810-5.*
4. *Li J, Galvin HK, Johnson SC, et al. Aortic calcification on plain chest radiography increases risk for coronary artery disease. Chest. 2002;121:1468-71.*
5. *Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, et al. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. J Bone Miner Res. 2007;22:1449-54.*
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;49:383-7.*
7. *Takasu J, Mao S, Budoff MJ. Aortic atherosclerosis detected with electron beam CT as a predictor of obstructive coronary artery disease. Acad Radiol. 2003;10:631-7.*
8. *Wilson PWF, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. Circulation. 2001;103:1529-34.*
9. *Faxon DP, Creager MA, Smith SC, 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;109:2595-604.*
10. *Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. Curr Opin Lipidol. 2001;12:555-60.*
11. *Harbaugh CM, Terjimanian MN, Lee JS, et al. Abdominal aortic calcification and surgical outcomes in patients with no known cardiovascular risk factors. Ann Surg. 2013;257:774-81.*
12. *Allison MA, Budoff MJ, 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;104:812-7.*
13. *Wong ND, Lopez VA, Allison M, et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2011;214: 436-41.*
14. *Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic Calcification. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;30:476-88.*
15. *Melnikov MV, Zelinskiy VA, Apresyan AY. Predictors and serum markers of abdominal aortic calcification. Regional circulation and microcirculation. 2012;4:12-7. Russian (Мельников МВ, Зелинский ВА, Апресян АЮ. Предикторы и сывороточные маркеры кальциноза брюшной аорты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012;4:12-7).*
16. *Van der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam study. Stroke. 2002;33:2750-5.*
17. *Van Campenbout A, Moran GS, Parr A, et al. Role of homocysteine in aortic calcification and osteogenic cell differentiation. Atherosclerosis. 2009;202:557-66.*
18. *Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. Calcif Tissue Int. 2001;68:271-6.*
19. *Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporos Int. 2008;19:1161-6.*
20. *Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1926-31.*
21. *Kuller LH, Matthews KA, 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;19:2189-98.*