

43. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1923—5.
44. Yuan X., Zhang J., Wang Y. Probability theory-based SNP association study method for identifying susceptibility loci and genetic disease models in human case-control data. *Trans. Nanobiosci.* 2010; 9(4): 232—41.
45. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи современной биологии.* 2012; 132(1): 52—69.
46. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишинин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 134(11): 117—9.
47. Реутов В.П., Шехтер А.Н. Как в XX веке физики, химики и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? *Успехи физиологических наук.* 2010; 180(4): 394—414.
48. Stubbs P.J., Laycock J., Alagband-Zadeh J. et al. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin. Sci.* 1999; 96(6): 589—95.
49. Jenkins D.L., Griffin O.W. DL-aminocarnitine and acetyl-DL-aminocarnitine. Potent inhibitors of carnitine acyltransferases and hepatic triglyceride catabolism. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 14748—55.
50. Hue L., Taegtmeier H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: 578—91.
51. Циммерман Я.С. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клиническая медицина.* 2011; 3: 4—9.
52. Jean-Louis G., Zizi F., Clark L.T. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J. Clin. Sleep Med.* 2008; 4(3): 261—72.

Поступила 01.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.132.2-003.84

## КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*В.Б. Симоненко, А.Ю. Екимовских, И.В. Долбин*

Городская клиническая больница № 38 МЛПУ Нижегородской обл.

*Atherosclerosis and ischemic heart disease are the main causes of disability and mortality in most developed countries. Clinical studies showed the relationship between coronary calcinosis and atherosclerotic lesions, the calcinosis area accounting for roughly 1/5 of the atherosclerotic plaque area. Calcinosis is quantitatively characterized by the calcium score determined by multispiral and electron-beam computed tomography. High calcium score suggests an increased risk of cardiovascular complications. Their treatment awaits further assessment since a number of studies revealed differential effect of various medicines on coronary calcification.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* кальциноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, кальциевый индекс, атеросклероз, фактор риска

### CORONARY CALCINOSIS. STATE-OF-THE-ART

*V.B. Simonenko, A.Yu. Ekimovskikh, I.V. Dolbin*

P.V. Mandryka Medical Training and Research Centre

*Atherosclerosis and coronary heart disease are the main causes of disablement and mortality in most developed countries. Clinical studies showed the relationship between coronary calcinosis and atherosclerotic lesions, the calcinosis area accounting for roughly 1/5 of the atherosclerotic plaque area. Calcinosis is quantitatively characterized by the calcium score determined by multispiral and electron-beam computed tomography. High calcium score suggests an increased risk of cardiovascular complications. Their treatment awaits further assessment since a number of studies revealed differential effect of various medicines on coronary calcification.*

*Key words:* coronary calcinosis, coronary heart disease, calcium score, atherosclerosis, risk factor

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий (КА), в течение последних десятилетий является главной причиной инвалидизации и смерти населения в экономически развитых странах [1]. Раннее выявление факторов риска (ФР) является главной задачей в профилактике этого заболевания, однако у пятой части пациентов с ИБС, развивающейся на фоне атеросклероза, ФР отсутствуют либо слабо выражены. У лиц же с наличием ФР атеросклероз может не развиваться или развиваться через многие годы. Следовательно, появилась необходимость оценки не прогностических, а индикаторных ФР, являющихся свидетельством наличия атеросклероза. Золотым стандартом для диагностики состояния коронарного русла является инвазивная коронароангиография. К сожалению, указанная методика не может быть применена у всех пациентов, нуждающихся в ней, и тем

более использоваться для скринингового исследования. В связи с этим получили распространение определение ультразвуковых параметров и оценка наличия кальция в сосудистой стенке, в том числе и в КА [2].

Изучение механизмов кальциноза свидетельствует о том, что коронарная кальцификация — это не пассивный дегенеративный процесс, как считали ранее, а хорошо организованный, активный, регулируемый и обратимый процесс, сходный с механизмами костеобразования [3, 4]. Количественное определение коронарного кальция, по данным многочисленных исследований, может быть маркером распространенности атеросклеротического поражения КА [5].

**Патофизиология кальциноза коронарных артерий.** Соли кальция начинают откладываться в сосудах, начиная со второй декады жизни, практически сразу после образования липидных пятен [6]. При микроскопиче-

ском исследовании уже в начальных стадиях заболевания можно увидеть скопления кристаллов кальция, которые по мере развития атеросклеротической бляшки укрупняются, сливаются, а в выраженных стадиях видны даже невооруженным глазом как массивные отложения солей кальция. Последние накапливаются как в осложненных, так и в стабильных атеросклеротических бляшках, не суживающих значительно просвет сосудов [2].

Основным компонентом, содержащимся в кальцинированной бляшке, является гидроксипатит кальция, который содержит в себе до 40% массы кальция, а по своему химическому строению идентичен гидроксипатиту кальция, содержащемуся в костях [7, 8]. Вазкулярная оксификация протекает по аналогии с процессом формирования костей и включает дифференциацию плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток в остеобластоподобные клетки, которые минерализуют внеклеточный матрикс [4].

В настоящее время в медицинской среде нет единого мнения о причинах возникновения атеросклеротической кальцификации. Основную роль в регуляции процесса атеросклеротической кальцификации играют белки костного матрикса, которые функционально можно разделить на ингибиторы и индукторы кальцификации.

**Ингибиторы кальцификации. Матриксный Gla-белок.** Этот белок, содержащий  $\gamma$ -карбоксихлутамат (Gla), имеет очень высокий аффинитет к гидроксипатиту костей. Содержание Gla в пораженных атеросклерозом артериях повышено вследствие того, что активность разрушающего его фермента —  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы — составляет около 30% от выявляемой в нормальных сегментах артерий [9]. Декарбоксихлутамат обладает намного меньшим сродством к гидроксипатиту, чем матриксный Gla-белок (MGP); этим объясняется, почему кальциноз КА происходит только в пораженных атеросклерозом артериях и отсутствует в нормальной сосудистой стенке [10]. MGP также подавляет дифференцировку гладкомышечных клеток по остеогенному пути за счет связывания мощного фактора остео- и хондрогенной дифференцировки — костного морфогенетического белка 2, тем самым препятствуя его взаимодействию с рецепторами [11—13].

**Остеопонтин.** Этот кислый фосфопротеин, основной неколлагеновый матриксный белок костей, также содержится в артериальной стенке. Является активатором остеокластов. Связываясь с гидроксипатитом, блокирует рост кристаллов [14].

**Остеопротегерин.** Относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухолей  $\alpha$  остеопротегерин является непрямым ингибитором остеокластогенеза [15]. Экспрессируется в атеросклеротических бляшках и очагах кальцификации меди, являясь растворимым рецептором-«ловушкой», который связывает и подавляет активатор рецептора лиганда нуклеарного фактора  $\kappa$ B (RANKL). Активация RANK посредством RANKL на клетках - предшественниках остеокластов необходима для их созревания [16]. Также ингибирует активность щелочной фосфатазы в аорте и предотвращает кальцификацию меди [17].

**Фетуин-А.** Циркулирующий ингибитор кальцификации фетуин А *in vitro* подавляет образование кристаллов гидроксипатита *de novo*, не оказывая влияния на уже сформированные кристаллы [18]. В плазме формирует комплекс с MGP. У мышей с дефицитом фетуина-А развивается обширная кальцификация мягких тканей миокарда, почек, языка и кожи [19].

**Пирофосфаты.** Подавляют кальцификацию меди и атеросклеротических бляшек и дифференциацию сосудистых гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [20].

**Индукторы кальцификации. Костная щелочная фосфатаза.** Предполагается, что указанный фермент отщепляет фосфатные группы от других протеинов, благодаря чему повышается локальная концентрация свободных фосфатов, которые необходимы для минерализации костной ткани. Ему также приписывают разрушение ингибитора минерализации — пирофосфата [21].

**Костные морфогенетические белки.** Экспрессируемые при развитии костной ткани, костные морфогенетические белки (КМБ) являются членами наиболее крупного подкласса суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$ , и все чаще их относят к медиаторам сосудистой кальцификации. Белки КМБ2 и КМБ4 вовлечены в процесс минерализации и локальную индукцию воспаления, а КМБ7, напротив, тормозит процесс отложения кальция в сосудах и переход сосудистых гладкомышечных клеток к остеобластному фенотипу путем усиления экспрессии гладкомышечного  $\alpha$ -актина [22, 23].

Факторы транскрипции, такие как Cbfa, Msx2 и Sox 9, с помощью которых проявляет свои эффекты КМБ2, также были обнаружены в образцах кальцифицированных артерий. Они регулируют процесс кальцификации, влияя на фенотип остеокластов [24, 25].

**Роль кальциноза в атеросклеротическом поражении коронарных артерий.** Предполагают, что кальциноз — это механизм укрепления атеросклеротической бляшки и предохранения ее от разрыва. Кальцинированные и фиброзные поражения более твердые, чем липидные. Биомеханические данные свидетельствуют о том, что кальцифицированные участки не могут быть связаны с местом разрыва бляшки [26]. Кальцификация изменяет механические свойства бляшки. Так, бляшка, имеющая кальцинированную покрышку, примерно в 5 раз тверже, чем чисто клеточное поражение или нормальная сосудистая стенка, и очень резистентна к разрыву [27—29]. Вместе с тем место соприкосновения покрышки бляшки и смежной интимы, где граничат кальцинированные и некальцинированные участки, наиболее уязвимо к воздействию постоянных колебаний давления, поэтому здесь разрывы бляшек происходят чаще [30, 31].

Общая площадь коронарного кальциноза, определенная с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии (ЭЛКТ), линейно коррелирует с общей площадью атеросклеротического поражения как в отдельных сегментах КА, так и в коронарном бассейне в целом, причем площадь кальциноза составляет примерно 1/5 площади коронарных бляшек [32]. Эти данные свидетельствуют о том, что размер бляшек должен быть связан с кальцинозом, а в маленьких бляшках кальций либо отсутствует, либо не выявляется имеющимися методами [5].

**Методы визуализации коронарного кальциноза.** В настоящее время основными методами определения коронарного кальция являются описанные ниже.

**Внутрикоронарное ультразвуковое исследование.** Наиболее чувствительный *in vivo* метод определения компонентов коронарной атеросклеротической бляшки, включая кальцинаты. Изображение получают с помощью ультразвукового датчика, установленного на конце коронарного катетера. Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 100% [33]. Главными недостатками метода являются инвазивность, дороговизна и малая распространенность, в связи с чем он не может широко применяться в качестве метода выявления КА.

**Электронно-лучевая компьютерная томография.** Электронно-лучевой томограф способен гораздо быстрее, чем стандартный компьютерный томограф, выполнять сканирование. Это единственный томограф, который был создан специально для исследования сердца. Время получения одного среза при ЭЛКТ составляет 33—100 мс. Быстрое сканирование, получаемое прак-

тически в реальном масштабе времени, проспективная синхронизация с ЭКГ исключают артефакты, связанные с движением сердца в процессе сокращения [5, 34].

**Мультиспиральная компьютерная томография.** Рентгеновское излучение при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) генерируется вращающейся рентгеновской трубкой; при этом веерообразный пучок рентгеновского излучения проходит через тело пациента и попадает на параллельные ряды детекторов, после чего происходит процесс реконструкции изображения. МСКТ имеет 2 режима томографии — спиральный и пошаговый. В обоих режимах возможно проведение синхронизации с ЭКГ. В отличие от ЭЛКТ кардиосинхронизация может быть проспективной или ретроспективной. При проспективной синхронизации последовательные срезы получают в определенную фазу сердечного цикла. При ретроспективной кардиосинхронизации исследование КА и сердца выполняют в мультиспиральном режиме одновременно с регистрацией ЭКГ [35].

Согласно российским рекомендациям ВНОК 2008 г. по диагностике и лечению стабильной стенокардии, показанием к проведению МСКТ и ЭЛКТ является обследование мужчин в возрасте 45—65 лет и женщин в возрасте 55—75 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза. Скрининг коронарного кальциноза может использоваться как начальный диагностический тест в амбулаторных условиях у пациентов в возрасте до 65 лет с атипичными болевыми ощущениями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС и как дополнительный диагностический тест у пациентов в возрасте до 65 лет с сомнительными результатами нагрузочных тестов или наличием традиционных коронарных ФР при отсутствии установленного диагноза ИБС. Эта методика может применяться для проведения дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза [36].

Степень кальциноза КА может быть количественно отражена с помощью кальциевого индекса (КИ). Показано, что КИ коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза, наличием гемодинамически значимых стенозов КА и риском развития коронарных осложнений [35].

В системах ЭЛТ и МСКТ преимущественно используется подсчет КИ по методике, предложенной в 1990 г. А. Agatston [37]. КИ вычисляют путем умножения площади кальцинированного поражения КА на условный фактор плотности. Фактор плотности вычисляют по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Хоунсфилда (G. Hounsfield) — HU. Он принимается за 1 ед. для кальцинов плотностью 130—199 HU, 2 ед. — для кальцинов плотностью 200—299 HU, 3 ед. — для кальцинов плотностью 300—399 HU, 4 ед. — для кальцинов плотностью 400 HU и более.

Так, например, при выявлении кальцината площадью 6 мм<sup>2</sup> с пиковой плотностью 265 HU КИ составит 12 ед., а для кальцината той же площади, но с пиковой плотностью 432 HU — уже 24 ед.

Суммарный КИ вычисляется как сумма индексов, определенных на всех томографических срезах. Существуют также алгоритмы подсчета объемного КИ и подсчета массы фосфата кальция [35].

**Клиническое значение кальциноза коронарных артерий.** Кальциноз является непосредственным маркером коронарного атеросклероза. Данные многочисленных проспективных исследований и метаанализов показали, что КИ является независимым ФР развития коронарного атеросклероза и его осложнений. КИ является более достоверным предиктором вероятности раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с толщиной комплекса интима—медиа [38].

**Коронарный кальциноз и медикаментозная терапия. Лечение статинами.** Результаты ранних ретроспективных и проспективных исследований показывали, что статины могут уменьшить прогрессирование кальцификации КА, однако в более поздних рандомизированных контролируемых исследованиях таких данных не получено. Так, T. Callister и соавт. [39] в ретроспективном исследовании показали, что лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы может уменьшить объем кальцинированной бляшки в КА и что эти изменения могут быть количественно оценены надежно и неинвазивно методом ЭЛКТ.

В проспективном исследовании M. Budoff и соавт. лечение статинами привело к уменьшению прогрессирования коронарной кальцификации на 61% по сравнению с показателями у пациентов, не получавших препаратов.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) участвовали 102 пациента с дегенеративным (кальцифицирующим) аортальным стенозом и кальцинозом КА, часть которых получали аторвастатин, а часть — плацебо. Полученные данные свидетельствовали о том, что, несмотря на уменьшение системного воспаления и снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности вдвое, лечение статинами не оказывало существенного влияния на прогрессирование кальцификации КА [41].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании не достигнуто снижение прогрессирования кальцификации КА у 366 асимптомных пациентов как в группе, получавшей по 80 мг аторвастатина, так и в группе, получавшей 10 мг аторвастатина [42].

Группа ученых из университета Саскачевана представила результаты исследования, в котором пациентам были показаны их компьютерные томограммы с кальцинозом КА. После просмотра этих изображений самые тяжелые пациенты демонстрировали большую приверженность к терапии статинами и похудению [43].

В 2007 г. опубликованы данные исследования WHI Coronary—Artery Calcium Study. В этом исследовании была поставлена четкая цель — выявление кальцинированных атером в КА у женщин 50—59 лет, принимавших эстроген. Через 8,7 года после рандомизации у пациенток, принимавших эстроген, была выявлена низкая частота кальцификации КА по сравнению с получавшими плацебо. Принципиально новым результатом указанного исследования является тот факт, что эстрогены у женщин 50—59 лет оказывают кардиопротективное действие. Фактически эстроген снижает риск развития инфаркта миокарда и устраняет необходимость в выполнении реваскуляризирующих вмешательств [44].

R. Wallin и соавт. [45] в исследовании Effects of the Blood Coagulation Vitamin K as an Inhibitor of Arterial Calcification получили данные, свидетельствующие о том, что витамин К важен в профилактике артериального кальциноза [45].

В двойном слепом рандомизированном исследовании INSIGHT пациенты основной группы лечились осмо-адалатом (по 30 мг 1 раз в сутки), больные из группы активного контроля получали стандартное гипотензивное средство — комбинированный препарат коамлозид (25 мг гипотиазид и 2,5 мг амилорида) 1 раз в сутки. В дополнительном фрагменте исследования INSIGHT у больных с исходно выраженным кальцинозом КА посредством спиральной компьютерной томографии оценивали динамику этого процесса на протяжении 3 лет.

Полученные данные свидетельствовали о том, что лечение осмо-адалатом по сравнению с коамлиозидом значительно эффективнее препятствовало прогрессированию кальциноза артерий [46].

В 2009 г. опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием 65 пациентов. Контрольная группа получала пищевую добавку, содержащую экстракт чеснока (250 мг), витамин В<sub>12</sub> (100 мкг), фолиевую кислоту (300 мкг), витамин В<sub>6</sub> (12,5 мг) и L-аргинин (100 мг), ежедневно в течение года. Прогрессирование уровня коронарного кальция оказалось ниже в контрольной группе по сравнению с группой плацебо [47].

В исследовании по сравнению севеламера и кальций-содержащего фосфат-биндера у 200 пациентов, находящихся на гемодиализе, показано замедление прогресси-

рования уровня коронарного кальция у пациентов, принимавших севеламер [48].

L. Kuanrong и соавт. [49] наблюдали 24 тыс. человек в возрасте от 35 до 64 лет и выяснили, что употребление биодобавок, содержащих кальций, повышает риск инфаркта миокарда [49].

Определение КИ с помощью ЭЛКТ и МСКТ можно применять не только для доклинической диагностики коронарного атеросклероза у бессимптомных пациентов, но и для оценки скорости нарастания тяжести атеросклеротического процесса в КА и эффективности гиполипидемической терапии [50].

Изучение проблемы медикаментозной терапии кальциноза КА является актуальным в связи с необходимостью поиска новых лекарственных средств, эффективно снижающих прогрессирование кальциноза КА.

#### Сведения об авторах:

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, нач. каф. терапии усовершенствования врачей Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны России.

**ГБУ МЗТ Нижегородская областная клиническая больница № 38**

Екимовских Антон Юрьевич — клин. ординатор.

Долбин Игорь Валентинович — д-р мед. наук, доц., врач-кардиолог; e-mail: feddok@rambler.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 2: 73—80.
2. Методы инструментальной и клинической диагностики атеросклероза. Медицинская газета «Здоровье Украины» 2010; июнь 11—12 (240—241): 20—2.
3. Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. М.: Медицина; 1970.
4. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D. et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr. Rev.* 2004; 25 (4): 629—72.
5. Белькинд М.Б., Лякишев А.А., Синицин В.Е. Кальциноз коронарных артерий. Кардиология. 1997; 11: 75—80.
6. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur. Heart J.* 1990; 11(Suppl E): 3—19.
7. Schmid K., McSharry W.O., Pameijer C.H., Binette J.P. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1980; 37 (2): 199—210.
8. Anderson H.C. Calcific diseases. A concept. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983; 107 (7): 341—348.
9. Deboervanderberg M.A.G., Van Haarlem L.J.M., Vermeer C. Vitamin-K-dependent carboxylase in human vessel wall. *Thromb. Res.* 1986; 56 (Suppl 6): 134.
10. Simons D.B., Shvarts R.S., Edvards W.D. et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1118—26.
11. Bostrom K., Tsao D., Shen S. et al. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 14044—52.
12. Zebboudj A.F., Imura M., Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 4388—94.
13. Luo G., Ducy P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386: 78—81.
14. Standal T., Borset M., Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp. Oncol.* 2004; 26(3): 179—84.
15. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89: 309—19.
16. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337—42.
17. Morony S., Tintut Y., Zhang Z. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*(<sup>-/-</sup>) mice. *Circulation.* 2008; 117: 411—20.
18. Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(15): 13333—41.
19. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14(4): 337—42.
20. Towler D.A. Inorganic pyrophosphate: A paracrine regulator of vascular calcification and smooth muscle phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 651—54.
21. Lomashvili K.A., Cobbs S., Hennigar R.A. et al. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1392—401.
22. Wang E.A., Rosen V., D'Alessandro J.S. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(6): 2220—4.
23. Dorai H., Vukicevic S., Sampath T.K. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) inhibits smooth muscle cell proliferation and stimulates the expression of markers that are characteristic of SMC phenotype in vitro. *J. Cell. Physiol.* 2000; 184: 37—45.
24. Tyson K.L., Reynolds J.L., McNair R., Zhang Q., Weissberg P.L., Shanahan C.M. Osteo/chondrocyte transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(3): 489—94.
25. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D. et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation.* 2003; 107 (17): 2181—4.
26. Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D. et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation.* 1993; 87(4): 1179—87.
27. Demer L.L. Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to balloon dilation. *Circulation.* 1991; 83 (6): 2083—93.
28. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989; 334 (8669): 941—4.
29. Lee R.T., Grodzinsky A.J., Frank E.H. et al. Structure dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1991; Vol. 83(5): 1764—70.
30. Hodgson J.M., Reddy K.G., Suneja R. et al. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21(1): 35—44.
31. Fitzgerald P.J., Ports T.A., Yock P.G. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: an observational study using intravascular ultrasound. *Circulation.* 1992; 86(1): 64—70.
32. Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995; 92(8): 2157—2162.

33. Friedrich G.J., Moes N.Y., Muhlberger V.A. et al. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am. Heart J.* 1994; 128(3): 435—41.
34. Терновой С.К., Федотенков И.С., Гагарина Н.В., Веселова Т.Н., Сеницын В.Е. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии. *Терапевтический архив.* 2006; 12: 15—8.
35. Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Терновой С.К., Сеницын В.Е. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике кальциноза коронарных артерий. *Кардиологический вестник.* 2007; 1: 45—8.
36. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2—й пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7 (прил. 4).
37. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15(4): 827—32.
38. Folsom A.R., Kronmal R.A. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in prediction of cardiovascular disease incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(12): 1333—9.
39. Callister T.Q., Raggi P., Cooil B., Lippolis N.J., Russo D.J. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1972—8.
40. Budoff M.J., Lane K.L., Bakhsheshi H. et al. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 8—11.
41. Houslay E.S., Cowell S.J., Prescott R.J. et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomized controlled trial. *Heart.* 2006; 92: 1207—12.
42. Schmermund A., Achenbach S., Budde T. et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006; 113: 427—37.
43. <http://www.theheart.org/article/1374241.do>
44. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E. et al. Estrogen therapy and coronary — artery calcification. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2591—602.
45. Wallin R., Schurgers L., Wajih N. Effects of the blood coagulation vitamin K as an inhibitor of arterial calcification. *Thromb. Res.* 2008; 122(3): 411—7.
46. Motro M., Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension.* 2001; 37(6): 1410—3.
47. Budoff M.J., Ahmadi N., Gul K.M. et al. Aged garlic extract supplemented with B vitamins, folic acid and L-arginine retards the progression of subclinical atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Prev. Med.* 2009; 49 (2—3): 101—7.
48. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245—52.
49. Kuanrong Li, Kaaks R., Linseisen J. et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012; 98: 920—25.
50. Белькинд М.Б., Сеницын В.Е., Лякишев А.А., Наумов В.Г., Терновой С.К. Коронарный кальций и лечение статинами. *Терапевтический архив.* 2006; 4: 56—60.

Поступила 17.08.12