

## ВЫРАЖЕННЫЕ СОСУДИСТЫЕ КАЛЬЦИНАТЫ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ОСТЕОПОРОЗА

**ПАСЫНКОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1888-2307, Scopus Author ID: 57194777454; Web of Science Researcher ID: HJH-2122-2023, RSCI Author ID: 963099; SPIN-код: 7264-3745; канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий кафедрой лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки России; заведующий отделением лучевой диагностики ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; e-mail: passynkov@mail.ru

**ПАСЫНКОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID: AGW-8627-2022, RSCI Author ID: 218546; SPIN-код: 7853-0545; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

**КРАСИЛЬНИКОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3992-8135, главный врач ГБУ РМЭ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 24, e-mail: krasdoc@yandex.ru

**ФАТЫХОВ РУСЛАН ИЛЬГИЗАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN-код (РИНЦ) 1072-2995, Researcher ID (WOS) IAR-4981-2023, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

**КЛЮШКИНА ЮЛИЯ АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; канд. мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н.Садыкова» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: neotgkb7@mail.ru

**Реферат. Введение.** В Российской Федерации проживает порядка 16 млн. человек в возрасте старше 50 лет, страдающих остеопорозом. При этом значительной доле этих пациентов выполняется маммография, позволяющая четко дифференцировать сосудистые кальцинаты. **Цель.** Изучение биохимических параметров, отражающих состояние костной ткани, а также параметров остеоденситометрии и риска переломов костей у женщин в зависимости степени кальцификации сосудов молочной железы по данным маммографии. **Материалы и методы.** В данное исследование включено 56 пациенток в возрасте от 39 лет до 81 года (средний возраст – 63,66±1,24), направленных на скрининговую маммографию в 2018 году. **Результаты и обсуждение.** Общая концентрация кальция у пациенток с вновь выявленными кальцинатами сосудов по сравнению с пациентами без кальцинатов была достоверно выше (на 6,98%). Медиана среднего и максимального уровня тиреотропного гормона была наибольшей в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени. Медиана максимального значения концентрации общего кальция в крови была наибольшей в группе с кальцинатами 1-2 степени и достоверно выше по сравнению с группой пациенток без кальцинатов (на 3,7%) и группой пациенток с кальцинатами 3-4 степени (на 6,8%). Как среднее, так и минимальное и максимальное значения медианы Т-критерия для минеральной плотности кости позвонков L1-L4 были наименьшими в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени (на 91% ниже по сравнению с группой с кальцинатами 1-2 степени, и на 34% ниже – по сравнению с группой пациенток без кальцинатов). Риск тяжелых переломов, согласно индексу FRAX, был минимальным в группе кальцинатами 1-2 степени, при этом медиана минимального значения FRAX за период наблюдения в группе пациенток с кальцинатами 1-2 степени была достоверно ниже по сравнению с группой без кальцинатов (на 61%) и по сравнению с группой пациенток с кальцинатами 3-4 степени – на 70%. **Выводы.** Выявление выраженных (3-4 степени по предложенной нами классификации) кальцинатов сосудов МЖ при маммографии ассоциируется со снижением минеральной плотности ткани поясничных позвонков, соответствующим критериям остеопороза, и в большей степени отражает проспективные, нежели ретроспективные, изменения риска переломов, т.е. предшествует повышению риска остеопоротических переломов кости до критического уровня.

**Ключевые слова:** маммография, сосудистые кальцинаты, остеопороз, минеральная плотность кости, риск переломов.

**Для ссылки.** Пасынков Д.В., Пасынкова О.О., Красильников А.В., и др. Выраженные сосудистые кальцинаты молочных желез как потенциальный маркер остеопороза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, прил. 1. – С. 85-91. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).85-91.

## EVIDENT BREAST VASCULAR CALCIFICATIONS AS A PROMISING OSTEOPOROSIS MARKER

**PASYNKOV DMITRY V.**, ORCID ID: 0000-0003-1888-2307, Scopus Author ID: 57194777454; Web of Science Researcher ID: HJH-2122-2023, RSCI Author ID: 963099; SPIN-код: 7264-3745; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Diagnostic Ultrasound, Kazan State Medical Academy; Head of the Department of Radiology and Oncology, Medical Institute, Mari State University; Head of Radiology Department, Republic's Clinical Oncological Dispensary; e-mail: passynkov@mail.ru.

**PASYNKOVA OLGA O.**, ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID AGW-8627-2022, RSCI Author ID 218546; SPIN: 7853-0545. Cand. sc. med., Associate Professor, Associate Professor at the Department of Fundamental Medicine, Medical Institute of Mari State University, 1 Lenin sq., 424000 Yoshkar-Ola, Russia; e-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

**KRASILNIKOV ALEXEI V.**, ORCID ID: 0000-0002-3992-8135, Chief Physician of the Republic's Clinical Veterans' Hospital, 24 Osipenko str., 424037 Yoshkar-Ola, Russia; e-mail: krasdoc@yandex.ru  
**FATIKHOV RUSLAN I.**, ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN (RSCI) 1072-2995, Researcher ID (WOS) IAR-4981-2023, **Cand. sc. med.**, Assistant Professor at the Department of General Surgery, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia; e-mail: 74ruslan@rambler.ru (corresponding author)  
**KLYUSHKINA YULIA A.**, ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; **Cand. sc. med.**, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City State Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; e-mail: neotgb7@mail.ru

**Abstract. Introduction.** There are about 16 million people aged 50 or older in the Russian Federation, who are affected by osteoporosis. At the same time, significantly many of these individuals undergo mammography, a diagnostic procedure that effectiently detects vascular calcifications. **Aim.** To assess the serum biochemistry parameters reflecting the bone turnover, as well as the bone densitometry values and fracture risk in women, depending on the degree of breast vascular calcifications found in mammography. **Materials and Methods.** We observed 56 women aged 39-81 years (average age: 63.66±1.24) sent to screening mammography in 2018. **Results and Discussion.** Patients who had newly discovered vascular calcifications showed a significant increase (6.98%) in their total serum calcium levels as compared to women without calcifications. Among women with calcifications, those with grade 3-4 calcifications had the highest median levels of both medium and maximum thyrostimulating hormone (TSH). Additionally, women with grade 1-2 calcifications had the highest median levels of maximum total serum calcium, which were significantly (3.7%) higher than those in women without calcifications and significantly (6.8%) higher than those in women with grade 3-4 calcifications. In women with 3-4 degree calcifications, both the mean and minimum values of the median T-test for L1-L4 vertebral body mineral density were 91% lower than in the group with grade 1-2 grade calcifications. Furthermore, they were 34% lower than in women without calcifications. Patients with grade 1-2 calcifications had the lowest risk of major fractures, as assessed by the FRAX index. At the same time, median of the minimum FRAX value during the follow-up period for patients with grade 1-2 calcifications was significantly (61%) lower than in women without calcifications. Furthermore, it was also significantly (70%) lower than in women with grade 3-4 calcifications. **Conclusions.** Detecting evident (grades 3-4 according to the classification we have proposed) breast vascular calcifications found in mammography is associated with the lower values of lumbar bone mineral density, indicating osteoporosis. This phenomenon primarily reflects the prospective fracture risk changes rather than retrospective ones, i.e. they precede the increase in the risk of osteoporotic fractures to the critical threshold.

**Keywords:** mammography, vascular calcifications, osteoporosis, bone mineral density, fracture risk.

**For reference:** Pasyнков ДВ, Пасынкова ОО, Кrasilnikov AV, et al. Evident breast vascular calcifications as a promising osteoporosis marker. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(suppl.1):85-91. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).85-91.

**В**ведение. Маммография широко используется в общемировой клинической практике на протяжении более чем 50 последних лет как единственный метод скрининга рака молочной железы (РМЖ), пригодный для регулярного использования в общей популяции, начиная с 40-50 лет. В рамках крупных исследований была показана способность регулярного маммографического скрининга достоверно снижать в течение последующих 10 лет смертность в результате РМЖ на 41% (относительный риск [ОР]: 0,59; 95% ДИ: 0,51-0,68;  $P < 0,001$ ) и частоту распространенного РМЖ на 25% (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,66-0,84;  $P < 0,001$ ) [1]. Это обусловлено способностью маммографии выявлять данные опухоли на стадии, когда невозможно их выявление другими методами, в том числе на стадии преинвазивного РМЖ.

Последнее во многом обусловлено способностью маммографии визуализировать микрокальцинаты, которые часто являются единственным проявлением преинвазивного РМЖ. Данные объекты, несмотря на весьма малый размер (у отдельных кальцинатов он составляет менее 0,5 мм), на маммограммах имеют высокую интенсивность, что позволяет идентифицировать их даже на фоне плотной паренхимы молочной железы (МЖ) [2].

Кальцинаты МЖ, помимо РМЖ, могут встречаться и при широком круге доброкачественных процессов. При этом в значительной доле случаев возможна уверенная дифференциальная диагностика типичных доброкачественных и подозрительных

кальцинатов только по данным маммографии, без использования дополнительных диагностических методов. Одним из таких типов доброкачественных кальцинатов являются сосудистые, имеющие типичное распределение (по ходу артерий МЖ) и вид (по типу трамвайных путей), обусловленный суммацией интенсивности стенок сосуда, расположенных перпендикулярно ходу рентгеновского пучка [3].

Ранее была продемонстрирована достоверная ( $p = 0,022$ ) зависимость между наличием сосудистых кальцинатов МЖ и риском ишемической болезни сердца (ИБС), верифицированной при коронарографии, у пациенток в возрасте 61-80 лет [4], осложненной сердечно-сосудистой патологии (ИБС, инсульта, сердечной недостаточности, кардиомиопатии, тромбоза глубоких вен / тромбоземболии легочной артерии, остановки сердца, облитерирующего атеросклероза периферических артерий, окклюзии сосудов сетчатки и сердечно-сосудистой смерти; ОР: 1,23; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,002–1,52;  $P=0,04$ ), осложненной атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии (острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти; ОР: 1,51; 95% ДИ: 1,08–2,11;  $P=0,02$ ) [5], а также сахарного диабета (отношение шансов [ОШ]: 4,20) и артериальной гипертензии (ОШ: 12,33). Также было показано, что такие кальцинаты встречаются у 16-31% пациенток с ИБС [6].

Остеопороз представляет собой серьезную медико-социальную проблему. По оценкам зарубежных авторов, около половины женщин в постменопаузе

получают остеопоротические переломы, при этом до 25% случаев обусловлены переломами позвонков, а 15% – переломами шейки бедра [7].

Согласно данным группы ученых, принявших участие в проекте «Аудит-2020», в Российской Федерации проживает порядка 16 млн. человек в возрасте старше 50 лет, страдающих остеопорозом. При этом частота внепозвоночных переломов среди лиц данной возрастной группы составляет приблизительно 13 случаев на 1000 населения в год [8].

В то же время, своевременное выявление остеопороза и назначение лечения позволяет снизить риск всех переломов на 38%-67% в зависимости от выбранного препарата и периода наблюдения [9].

#### Цель исследования

Изучение биохимических параметров, отражающих состояние костной ткани, а также параметров остеоденситометрии и риска переломов костей у женщин в зависимости степени кальцификации сосудов МЖ по данным маммографии.

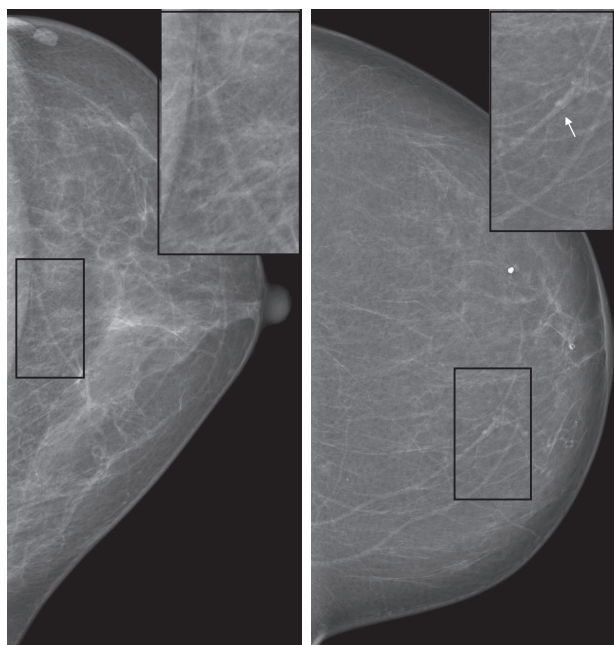
#### Материалы и методы

##### Материалы

В данное исследование включено 56 пациенток в возрасте от 39 лет до 81 года (средний возраст –  $63,66 \pm 1,24$ ), которым была выполнена скрининговая маммография в 2018 году. Впоследствии (в течение 5 лет) проводилось диспансерное наблюдение этих пациенток в соответствии с возрастной группой, включавшее также маммографию. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

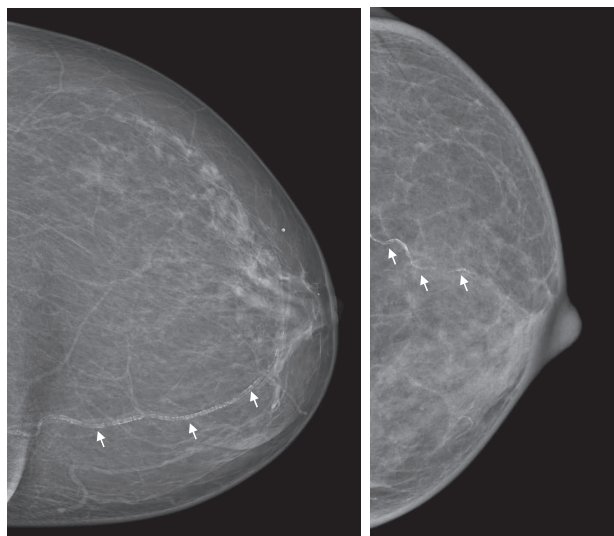
##### Методы

Маммография выполнялась на аппарате SIEMENS Mammomat Fusion по стандартной методике. Описание маммографии выполнялось врачами-рентгенологами, имеющими опыт интерпретации маммограмм в течение не менее 5 лет. В дополнение к стандартной интерпретации полученных маммограмм, идентифицировали сосуды МЖ и оценивали степень выраженности их кальцификации по собственной классификации (рис. 1).



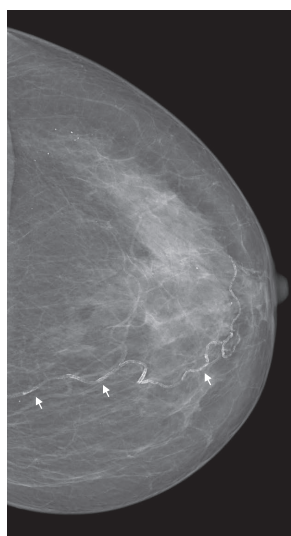
А

Б



В

Г



Д

Рисунок 1. Классификация степени выраженности обызвествления сосудов МЖ: А – 0 степень: сосудистые кальцинаты отсутствуют; на врезке – увеличенное в 2 раза изображение сосудов МЖ в выделенной прямоугольником области; Б – 1 степень: сосудистые кальцинаты определяются только при увеличении маммографического изображения (стрелка); на врезке – увеличенное в 2 раза изображение сосудов МЖ в выделенной прямоугольником области; В – 2 степень: фрагментарные низкоинтенсивные кальцинаты максимальной длиной <1 см (стрелки). Г – 3 степень: промежуточная степень (кальцинаты более выраженные, чем 2 степени, но менее выраженные, чем 4 степени, стрелки); Д – 4 степень: выраженные кальцинаты в виде непрерывной линии, сосуд totally обызвествлен на протяжении более 75% длины (стрелки).

Figure 1. Classification of the severity of the breast vessel calcification: А – grade 0: no vascular calcifications; insert: magnified (2-fold) image of the breast vessels marked with black box; Б – grade 1: vascular calcifications are visible only in magnification (arrow); insert: magnified (2-fold) image of the breast vessels marked with black box; В – grade 2: fragmentary low-intensity calcifications with the maximum length <1 cm (arrows). Г – grade 3: intermediate (calcifications more prominent than grade 2, however more prominent than grade 4, arrows); Д – grade 4: pronounced calcifications resembling the solid line, the vessel is totally calcified along more than 75% of its length (arrows).



Рентгеновская остеоденситометрия выполнялась на аппарате GENERAL ELECTRIC Lunar Prodigy Advance по стандартной методике. По результатам оценки минеральной плотности костной ткани при остеоденситометрии рассчитывали параметры FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска переломов) и TBS (Trabecular Bone Score – трабекулярный костный индекс). Расчет TBS проводился с использованием встроенной в денситометр программы TBS iNsite версии 3.0.2.0. Патентованный алгоритм программы оценивает яркость пикселей серой шкалы получаемого изображения и их пространственную вариабельность на скане денситометра с расчетом непрямого индекса, обладающего высокой корреляцией с микроструктурой костной ткани, который не зависит от минеральной плотности, клинических факторов риска и индекса FRAX. Индекс FRAX определяли с поправкой по TBS согласно калькулятору, представленному на сайте <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>.

Выполнялись также стандартные биохимические анализы крови (включавшие определение концентрации кальция, ионизированного кальция, фосфора, магния, тиреотропного гормона [ТТГ]).

#### Статистический анализ

В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных – медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений. Сравнение ненормально распределенных выборок производили с использованием критериев Манна-Уитни (для сравнения медиан) и  $\chi^2$  (для сравнения долей). Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений  $p < 0,05$ . Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

#### Результаты

По данным маммографии большая часть пациенток не имела признаков кальцификации сосудов МЖ. За период наблюдения среди тех пациенток, у которых были обнаружены кальцинаты, степень кальцификации не менялась (не усугублялась, но и не наблюдалось случая рассасывания кальцинатов), однако среди пациенток, у которых в 2018 году не отмечалось сосудистых кальцинатов, за последующие 5 лет у части из них были обнаружены кальцинаты (1 степени – 12 случаев, 2 степени – 2 случая) (табл. 1).

При сравнении характеристик пациенток (возраста в 2018 году, усредненных значений концентрации ТТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора и магния за период с 2018 по 2023 гг., усредненных значений Т-критерия для МПК и TBS позвонков L1-L4 и бедра, а также усредненного риска переломов по FRAX за тот же период), у которых отсутствовали кальцинаты сосудов МЖ как в 2018 году, так и на протяжении периода наблюдения, а также пациенток,

Таблица 1  
Степень кальцификации сосудов МЖ в 2018 году и на протяжении 5 лет последующего наблюдения.

Table 1

#### Severity of the breast vessel calcification in 2018 and during the future 5-year follow-up.

	Степень кальцификации сосудов в 2018 году		Наибольшая степень кальцификации сосудов за период наблюдения с 2018 по 2023 год	
	N	%	N	%
Нет кальцинатов	35	62,5	22	39,3
1 степень	10	17,9	22	39,3
2 степень	3	5,4	5	8,9
3 степень	4	7,1	4	7,1
4 степень	1	1,8	1	1,8
Нет данных	3	5,4	2	3,6
Всего	56	100,0	56	100,0

которых кальцинаты сосудов были впервые выявлены в течение периода наблюдения, достоверных различий не отмечались. Единственное отличие касалось тенденции к более низкому (на 6,98%) значению медианы усредненной общей концентрации кальция у пациенток с вновь выявленными кальцинатами сосудов по сравнению с пациентками без кальцинатов на протяжении периода наблюдения (2,30 против 2,33 ммоль/л).

При сравнении характеристик пациенток с различной степенью кальцификации сосудов и без нее было показано, что с увеличением степени кальцификации повышался возраст пациенток (возраст пациенток с кальцификацией сосудов 3-4 степени был достоверно выше [медиана – 78 лет;  $p=0,001$ ] по сравнению с возрастом пациенток с кальцификацией 1-2 степени [медиана – 68 лет] и пациенток без кальцификации [медиана – 62 года;  $p=0,001$ ], а возраст пациенток с кальцификацией 1-2 степени имел тенденцию к более высоким значениям по сравнению с пациентками без кальцинатов на маммограммах в 2018 году).

В анализе параметров функции щитовидной железы было показано, что медианы усредненного и максимального уровня ТТГ за период наблюдения были наибольшими в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени (4,86 и 11,40 мкМЕ/мл, соответственно), при этом медиана усредненного уровня ТТГ в данной группе достоверно превышала аналогичный показатель в группе без кальцинатов (2,36 мкМЕ/мл;  $p=0,006$ ) и в группе пациенток с кальцинатами 1-2 степени (1,85 мкМЕ/мл;  $p=0,018$ ), а медиана максимального уровня ТТГ у пациенток с кальцинатами 3-4 степени была выше в 4,56 и 4,3 раза, соответственно, по сравнению с пациентками без кальцинатов и с кальцинатами 1-2 степени (2,65 мкМЕ/мл,  $p=0,006$  и 2,50 мкМЕ/мл,  $p=0,017$ , соответственно). Данное наблюдение свидетельствует о том, что у пациенток с кальцинатами снижается функция щитовидной железы, при этом степень

нарушения секреции гормонов щитовидной железы коррелирует со степенью кальцификации сосудов.

Обмен ионизированного кальция, магния и фосфора не отличался в трех группах. Однако наблюдалось достоверное различие концентрации общего кальция: медиана максимального значения концентрации показателя была наибольшей в группе с кальцинатами 1-2 степени (2,50 ммоль/л) и достоверно выше по сравнению с группой пациенток без кальцинатов (2,27 ммоль/л; на 3,7%;  $p=0,017$ ) и группой пациенток с кальцинатами 3-4 степени (2,34 ммоль/л; на 6,8%;  $p=0,026$ ).

Параметры качества костной ткани шейки бедра в трех группах были сравнимы, однако параметры качества губчатой ткани позвонков достоверно различались. Усредненное значение медианы Т-критерия для минеральной плотности костной ткани (МПК) позвонков L1-L4 за период наблюдения было наименьшим в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени (-3,35) и достоверно меньшим по сравнению с группой с кальцинатами 1-2 степени (-2,50; на 91%;  $p=0,016$ ) и группой пациенток без кальцинатов (-1,75; на 34%;  $p=0,026$ ).

По совокупности факторов риска перелома, учтенных в индексе FRAX, риск тяжелых переломов был минимальным в группе пациенток с кальцинатами 1-2 степени (4,90), при этом медиана минимального значения индекса FRAX за период наблюдения в группе пациенток с кальцинатами 1-2 степени была достоверно ниже по сравнению с группой без кальцинатов (12,60; на 61%;  $p=0,004$ ) и по сравнению с группой пациенток с кальцинатами 3-4 степени (16,30; на 70%;  $p=0,008$ ).

После распределения пациенток на три группы в зависимости от степени кальцификации в соответствии с последними данными маммографии за период с 2018 по 2023 год самой старшей группой по-прежнему являлась группа пациенток с кальцинатами 3-4 степени, медиана возраста в которой (78 лет) достоверно превышала аналогичный показатель у пациенток с кальцинатами 1-2 степени (65 лет;  $p=0,044$ ) и у пациенток без кальцинатов (59 лет;  $p<0,001$ ), а медиана возраста у пациенток с кальцинатами 1-2 степени была достоверно выше ( $p=0,001$ ), чем у пациенток без кальцинатов.

Медиана среднего и максимального значения уровня ТТГ осталась наибольшей в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени (4,86 мкМЕ/мл), при этом медиана усредненного значения уровня ТТГ достоверно превышала аналогичный показатель у пациенток с кальцинатами 1-2 степени (2,48 мкМЕ/мл; на 96%;  $p=0,01$ ) и у пациенток без кальцинатов (1,90 мкМЕ/мл; на 156%;  $p=0,006$ ) Медиана максимального значения уровня ТТГ у пациенток с кальцинатами 3-4 степени (11,40 мкМЕ/мл) достоверно превышала таковую у пациенток с кальцинатами 1-2 степени и без кальцинатов (2,50 мкМЕ/мл;  $p=0,01$  и 2,00 мкМЕ/мл;  $p=0,006$ , соответственно).

Параметры обмена кальция, фосфора и магния в трех группах были идентичны.

Параметры качества костной ткани шейки бедра в трех группах были сравнимы, однако параметры

качества губчатой ткани позвонков достоверно отличались. Значение медианы усредненных значений Т-критерия для МПК позвонков L1-L4 за период наблюдения было наименьшим в группе пациенток с кальцинатами 3-4 степени (-3,35) и достоверно ниже по сравнению с группой с кальцинатами 1-2 степени (-1,70; на 49%,  $p=0,043$ ) и с группой пациенток без кальцинатов (-1,95; на 42%,  $p=0,007$ ). Однако риск переломов в соответствии с индексом FRAX был сравним в трех группах.

### Результаты и их обсуждение

Кальцификация сосудов, гипотиреоз и остеопороз являются процессами, ассоциированными со старением [10-13]. К настоящему моменту известны результаты множества исследований, подтверждающих наличие связи между остеопорозом и гипотиреозом [14], гипотиреозом и кальцификацией сосудов [15] и кальцификацией сосудов и остеопорозом [16]. Однако нами не было обнаружено исследований взаимоотношения трех состояний одновременно между собой, равно как и не до конца понятны механизмы взаимосвязи данных состояний друг с другом.

Большинство исследований, касающихся ассоциации остеопороза и кальцификации сосудов, проведены с использованием грубых методов оценки кальцинатов и/или минеральной плотности кости. Например, D.P. Kiel et al. (2004) оценивали кальцификацию аорты по рентгенограмме поясничного отдела позвоночника, а минеральную плотность костной ткани – по толщине кортикального слоя второй пястной кости на рентгенограмме правой кисти [16]. В нашем исследовании мы использовали стандартный метод диагностики остеопороза – двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию. Связь кальцификации сосудов МЖ с гипотиреозом и остеопорозом мы оценили впервые, так как исследуемыми сосудами в предыдущих исследованиях были либо аорта, либо коронарные артерии. При этом оценка периферических артерий МЖ, особенно в процессе рутинно выполняемой с целью скрининга РМЖ маммографии представляется более простой, воспроизводимой и гораздо менее инвазивной процедурой, нежели надежные методы оценки состояния аорты (компьютерная томография) и коронарных артерий (компьютерная томография, традиционная ангиография). В то же время, было показано, что при двусторонней кальцификации сосудов МЖ практически всегда имеет место атеросклероз всей артериальной системы организма [6].

Большая группа предшествующих исследований касалась ассоциации остеопороза и кальцификации сосудов у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [17, 18]. Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе либо страдающие хронической болезнью почек 4-5 степени, не включались в наше исследование.

Нами показано, что обнаружение кальцинатов в сосудах МЖ 3-4 степени ассоциируется со снижением минеральной плотности поясничных позвонков в последующие 5 лет наблюдения. Также наличие кальцинатов сосудов 3-4 степени ассоциировалось с более высоким риском переломов по FRAX. Таким

образом, пациенты с кальцинатами сосудов МЖ 3-4 степени нуждаются в обследовании на предмет остеопороза. Кроме того, характер изменения костной ткани у пациентов с кальцинатами сосудов МЖ также имеет свои особенности, поражению подвержена в большей степени минеральная плотность позвонков, нежели бедра.

Еще одной интересной находкой является повышение уровня ТТГ у пациенток с кальцинатами сосудов МЖ 3-4 степени по сравнению с пациентками с кальцификацией сосудов 1-2 степени и без кальцинатов, что свидетельствует о снижении функции щитовидной железы у пациенток с выраженной кальцификацией сосудов.

Можно предположить, что в кальцификации сосудов и развитии остеопороза принимают участие сходные механизмы. Известно, что тиреотоксикоз является фактором риска остеопороза [14], но и гипотиреоз также отрицательно влияет на минеральный обмен.

Гормоны щитовидной железы и ТТГ влияют на активность остеобластов и остеокластов. ТТГ ингибирует остеокласты, а гормоны щитовидной железы активируют функцию остеокластов, усиливая резорбцию кости, и подавляют функцию остеобластов. Соответственно, при недостатке гормонов щитовидной железы, сопровождающемся ростом ТТГ, ингибируется активность как остеокластов, так и остеобластов, и формируется синдром «замедленного обмена» [19], что, в целом, сопровождается отложением кальция, в том числе и в сосудах, а минерализация кости должна повышаться [14].

Ранее было показано, что кальцификация коронарных артерий ассоциируется с более высоким уровнем ТТГ [20]. Мы же показали, что данная связь также характерна и для кальцификации артерий МЖ. По сравнению с результатами анализа J. Na et al. (2018), в нашем исследовании и крупные, и мелкие кальцинаты равно ассоциированы с повышением уровня ТТГ, в то время как в коронарных артериях была обнаружена связь повышения уровня ТТГ мелких, но не крупных кальцинатов.

Что касается связи МПК и/или риска переломов костей и уровня ТТГ при явном гипотиреозе, субклиническом гипотиреозе, в том числе на фоне приема препаратов гормонов щитовидной железы, то таких исследований крайне мало и их результаты противоречивы. При этом были получены данные как об отсутствии влияния функции щитовидной железы на МПК, так и ее снижение [14].

Ограничением нашего исследования являлись небольшой объем выборки и существенное количество отсутствующих данных, что могло воспрепятствовать обнаружению отличий, даже если таковые имели место. Другим ограничением являлся анализ усредненных данных, минимума или максимума, что также могло сгладить наличие отличий, что необходимо учитывать при интерпретации полученных нами данных.

#### **Заключение**

Таким образом, выявление выраженных (3-4 степени по предложенной нами классификации)

кальцинатов сосудов МЖ при маммографии ассоциируется со снижением МПК поясничных позвонков, соответствующим критериям остеопороза, и в большей степени отражает проспективные, нежели ретроспективные, изменения риска переломов, т.е. предшествует повышению риска остеопоротических переломов кости до критического уровня.

Кроме того, сосудистые кальцинаты МЖ любой степени ассоциируются со снижением функции щитовидной железы, а кальцинаты сосудов МЖ 1-2 степени – с более высоким уровнем общей концентрации кальция.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Авторы не получали гонорар за исследование.*

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. 2020; 126 (13): 2971-2979. DOI: 10.1002/cncr.32859
2. Itani M, Griffin AT, Whitman GJ. Mammography of breast calcifications. *Imaging in Medicine*. 2013; 5(1): 63-74. DOI: 10.2217/iim.13.6.
3. Nalawade YV. Evaluation of breast calcifications. *Indian J Radiol Imaging*. 2009; 19 (4): 282-286. DOI: 10.4103/0971-3026.57208
4. Ali EA, Fouad H, Razek NA, et al. Evaluation of mammography detected breast arterial calcifications as a predictor of coronary cardiac risk. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 50(1): 1-8. DOI: 10.1186/s43055-019-0095-7
5. Iribarren C, Chandra M, Lee C, et al. Breast Arterial Calcification: a Novel Cardiovascular Risk Enhancer Among Postmenopausal Women. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3): e013526. DOI: 10.1161/circimaging.121.013526
6. Oliveira EL, Freitas-Junior R, Afíune-Neto A, et al. Vascular Calcifications Seen on Mammography: An Independent Factor Indicating Coronary Artery Disease. *Clinics*. 2009; 64(8): 763–767. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013526
7. Barrett JA, Baron JA, Karagas MR, Beach ML. Fracture risk in the US Medicare population. *Journal of clinical epidemiology*. 1999; 52(3): 243-249. DOI: 10.1016/S0895-4356(98)00167-X
8. Закроева А.Г., Бабалян В.Н., Габдулина Г.Х., и др. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона. // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – No 4. – С. 19-29. [Zakroyeva A.G., Babalyan V., Gabdulina G., et al. Sostoyanie problemy osteoporoza v stranah Evrazijskogo regiona [Burden of Osteoporosis in the Countries of the Eurasian Region]. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Bone Diseases]*. 2020; 23(4): 19-29. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo12700
9. O’Kelly J, Bartsch R, Kossack N, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis treatments in Germany. *Arch Osteoporos*. 2022; 17(1): 119. DOI: 10.1007/s11657-022-01156-z
10. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and

- Over Population. *Front Public Health*. 2017; 5: 335. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00335
11. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061
  12. Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted Mechanisms of Vascular Calcification in Aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(7): 1307-1316. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311576
  13. Cannata-Andía JB, Carrillo-López N, Messina OD, et al. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients*. 2021; 13(11): 3835. DOI: 10.3390/nu13113835
  14. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020; 9(4): 1034. DOI: 10.3390/jcm9041034
  15. Silva N, Santos O, Morais F, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *European journal of endocrinology*. 2014; 171(3): 327-34. DOI:10.1530/eje-14-0031
  16. 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(5): 271-276. DOI: 10.1007/BF02390833
  17. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, et al. Asturias Study Group. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24(1): 239-246. DOI: 10.1093/ndt/gfn466
  18. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Oct [cited 2023 June 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404>.
  19. Zhu S, Pang Y, Xu J, et al. Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 873820. DOI: 10.3389/fendo.2022.873820
  20. Ha J, Lee J, Jo K, et al. Calcification Patterns in Papillary Thyroid Carcinoma are Associated with Changes in Thyroid Hormones and Coronary Artery Calcification. *J Clin Med*. 2018; 7(8): 183. DOI: 10.3390/jcm7080183