

## АССОЦИАЦИЯ СОСУДИСТЫХ КАЛЬЦИНАТОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ МАММОГРАФИИ, С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**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

**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

**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

**КЛЮШКИН ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; докт. мед. наук, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» им. М.Н. Садыкова, г. Казани, профессор, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, 420012, ул. Бутлерова, 49. Тел.: 8-843-236-06-52. E-mail: hirurgivan@mail.ru

**ФАТЫХОВ РУСЛАН ИЛЬГИЗАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN-код (РИНЦ) 1072-2995, Researcher ID (WOS) IAR-4981-2023, канд. мед. наук, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» им. М.Н. Садыкова, г. Казани, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: 8-905-313-97-10. E-mail: 74ruslan@rambler.ru

**Реферат. Введение.** Отложение солей кальция в сосудах молочных желез может быть связано с нарушением всасыванием кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте. **Цель исследования** — оценить взаимосвязь между риском патологии желудочно-кишечного тракта и кальцификацией сосудов молочных желез по данным маммографии. **Материалы и методы.** В исследование было включено 193 пациентки, которым была проведена маммография в 2018 году, наблюдавшиеся затем до 2023 года. Они были разделены на две группы: группу отсутствия кальцинатов и группу наличия кальцинатов. Заболевания желудочно-кишечного тракта регистрировали в медицинской документации. **Результаты и обсуждение.** В 2018 году сосудистые кальцинаты были обнаружены у 34,2% пациенток (66 человек). У пациенток с кальцинатами сосудов приблизительно в 2 раза чаще наблюдались нарушения моторики кишечника неспецифического характера, чем у пациенток без кальцинатов (относительный риск [ОР]=2,34; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04 – 5,38; p=0,037); у пациенток без кальцинатов приблизительно в 4 раза чаще встречались эзофагит или гастроэзофагеальный рефлюкс, чем у пациенток с кальцинатами (ОР=4,29; 95% ДИ: 0,95 – 19,34, p=0,041). На момент завершения исследования у пациенток с кальцинатами сосудов приблизительно в 2 раза чаще обнаруживались конкременты желчного пузыря (ОР=2,22; 95% ДИ: 1,15 – 4,3; p=0,017). **Заключение.** Наличие кальцификации сосудов молочных желез повышало риск образования желчных конкрементов в течение ближайших 6 лет в 4,8 раза (ОР; 95% ДИ: 1,55 – 14,92; p=0,003) по сравнению с пациентками без кальцинатов в сосудах молочной железы (4,7% против 19,2%). Кальцификация сосудов молочных желез не ассоциировалась со стеатогепатитом/неалкогольной жировой болезнью печени, гастритом, гастродуоденитом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, панкреатитом.

**Ключевые слова:** конкременты желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, дивертикулярная болезнь, язвенная болезнь, колит, нарушение моторики кишечника, стеатоз, стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, панкреатит, гастрит, дуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сосудистые кальцинаты молочных желез, маммография.

**Для ссылки:** Пасынков Д.В., Красильников А.В., Пасынкова О.О., [и др.]. Ассоциация сосудистых кальцинатов молочных желез, выявляемых при маммографии, и заболеваний желудочно-кишечного тракта // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, прил. 1. – С. 54–59. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(suppl.1).54-59.

## ASSOCIATION OF BREAST VASCULAR CALCIFICATIONS AT MAMMOGRAPHY WITH GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY

**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 code: 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

**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

**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-code: 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

**KLYUSHKIN IVAN V.** ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; Dr. sc. med., City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Professor, Professor at the Department of General Surgery, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-843-236-06-52. E-mail: hirurgivan@mail.ru

**FATIKHOV RUSLAN I.**, ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN-code (RSCI) 1072-2995, Researcher ID (WoS) IAR-4981-2023, Associate Professor at the Department of General Surgery, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: 74ruslan@rambler.ru (corresponding author)

**Abstract. Introduction.** Calcium deposits in the breast vessels can be related to the calcium absorption disturbances in the gastrointestinal tract. **Aim** is to assess the association of the gastrointestinal pathology risk in women with breast vascular calcifications found at mammography. **Materials and Methods.** We included 193 patients examined using mammography in 2018. They were then followed up to the year 2023 and divided into two groups: No-calcification group and detectable-calcification group. Gastrointestinal pathology was registered in patient medical records. **Results and Discussion.** In 2018, 66 (34.2%) patients had breast vascular calcifications. In the detectable-calcification group, the nonspecific intestinal motility disorders were observed two times more frequently compared to the no-calcification group (relative risk [RR]: 2.34; 95%, confidence interval [CI]: 1.04 – 5.38;  $p=0.037$ ). On the contrary, in the no-calcification group the rate of both esophagitis and gastroesophageal reflux was 4 times higher than in the detectable-calcification group (RR: 4.29; 95%, CI: 0.95 – 19.34,  $p=0.041$ ). At the end of the follow-up, the gallbladder stones were found approximately 2 times more frequently in the detectable-calcification group (OR=2.22; 95%, CI: 1.15 – 4.3;  $p=0.017$ ). **Conclusions.** The detectable breast vascular calcifications were associated with the higher gallbladder stones risk during subsequent 6 years (RR: 4.8; 95%, CI: 1.55 – 14.92;  $p=0.003$ ) compared to the no-calcification group (4.7% versus 19.2%). At the same time, we found no association of the detectable breast vascular calcifications with the risk of hepatic steatosis / nonalcoholic fatty liver disease, gastritis, gastro-duodenitis, hiatal hernia, or pancreatitis.

**Keywords:** gallstones, gallstone disease, cholecystectomy, diverticular disease, peptic ulcer disease, colitis, intestinal motility disorders, hepatic steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, pancreatitis, gastritis, duodenitis, gastroesophageal reflux disease, breast vascular calcifications, mammography.

**For reference:** Pasynkov DV, Krasilnikov AV, Pasynkova OO, et al. Association of breast vascular calcifications at mammography with gastrointestinal tract pathology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (suppl.1): 54-59. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(suppl.1).54-59.

**Введение.** Кальцификация сосудов и клапанов в организме человека рассматривается в качестве системного заболевания [1]. Известно, что кальций откладывается в форме гидроксипатита (кальция фосфата) не только в костной и зубной ткани, но и в тканях сердечно-сосудистой системы [2]. При этом кальцинаты сосудов молочных желез (МЖ) обычно четко определяются при скрининговой маммографии, широко применяемой в настоящее время в клинической практике.

Данные о влиянии потребления кальция и фосфора на риск кальцификации сосудов противоречивы. Например, в последнем исследовании Nohara-Shitama Y. с соавторами более высокое потребление кальция и фосфора сопровождалось более низкими рисками кальцификации коронарных сосудов, также более высокое потребление кальция сопровождалось более низкими рисками кальцификации восходящей аорты и аортального клапана [3].

В то же время, у пациентов с недостаточностью функции почек диета, богатая кальцием и фосфором, ассоциировалась с более высоким риском кальцификации коронарных артерий [4].

В западноевропейской диете содержится много продуктов, богатых фосфором, включая мясо, рыбу, молочные продукты и пищевые добавки. Большая часть фосфора всасывается в тонком кишечнике с помощью двух механизмов: насыщаемого энергозависимого клеточного пути с участием натрий-фосфорного котранспортера (NaPi) IIb и ненасыщаемого межклеточного пути по градиенту концентрации (основной путь). Межклеточное всасывание фосфора также возможно и в толстом кишечнике [5]. О

регуляции всасывания фосфатов известно немного. Активный транспорт стимулируется низким содержанием фосфора в пище, кальцитриолом, эстрогенами и ацидозом, в то время как пища, богатая фосфором, эпидермальный фактор роста и глюкокортикоиды снижают активный транспорт. Регуляция межклеточного всасывания фосфора подробно не изучена, получены только данные о том, что кальцитриол или содержание фосфора в пище не влияют на этот процесс [6].

Всасывание кальция, как и фосфора, осуществляется с помощью энергозависимого клеточного пути в тонком кишечнике и межклеточного пути по градиенту концентрации [7].

Клеточный активный транспорт состоит из трех этапов: 1) апикальный зависимый от витамина D вход кальция через катионный канал, действующий по механизму транзитного рецепторного потенциала, подсемейства V, подтипа 6 (TRPV6), и, в меньшей степени, через TRPV5; 2) цитоплазматическая транслокация кальция (в связанном с кальбиндином-D9k состоянии); 3) базолатеральный выход кальция через трансмембранные переносчики Ca<sup>2+</sup>-АТФазу 1b (PMCA1b) и Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-котранспортер 1 (NCX1). Помимо каналов TRPV5/6 в энтероцитах, кальций может входить через апикальные потенциалозависимые кальциевые каналы L-типа 1.3 (Cav1.3), особенно в присутствии деполяризующих нутриентов в просвете кишечника, например, глюкозы, галактозы и некоторых аминокислот. После входа кальция внутрь клеток он связывается с буферным цитоплазматическим кальций-связывающим белком (кальбиндин-D9k).

Также во внутриклеточной транслокации кальция могут принимать участие другие связывающие кальций белки, такие как кальмодулин. Наконец, кальций может выводиться из клетки через базолатеральную мембрану с помощью нескольких переносчиков, например, PMCA1b, NCX1, связанных с Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой, и Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>-обменником (NCKX), последний выводит один ион K<sup>+</sup> и один ион Ca<sup>2+</sup> вместе с входом четырех ионов натрия для поддержания низкой внутриклеточной концентрации кальция [8].

Второй основной путь всасывания кальция – межклеточный. Транспорт кальция данным путем может быть активным или пассивным, зависимым от градиента концентрации. Межклеточный транспорт кальция обычно опосредован выходом натрия через Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу, создающим гиперосмотическую среду в межклеточном пространстве. Это приводит к диффузии воды в направлении из просвета кишечника в плазму крови, в потоке с другими небольшими молекулами, включая кальций. Это происходит при состоянии высокого потребления кальция, когда содержание кальция в просвете кишечника превышает 5 ммоль/л, и может происходить на всем протяжении кишечника. Межклеточный транспорт определяется размером и чувствительностью к заряду частиц межклеточного соединения, что создает специфические барьеры для ионов, таких как кальций, натрий и хлор. Клаудины – большая группа ассоциированных с межклеточными контактами белков, ответственных за селективность данного канала к размеру и заряду частиц. Клаудины 2, 12 и 15 особенно важны в регулировании межклеточного транспорта кальция через кишечный эпителий. Клаудин-2 имеет отрицательный заряд и чувствителен к катионам. В случае повышения экспрессии клаудина-2 кальций более легко пересекает межклеточное пространство, как в направлении из кишечника в плазму крови, так и в обратном направлении. Если концентрация кальция в просвете кишечника выше концентрации ионизированного кальция в плазме крови, т.е. более 5 ммоль/л, кальций диффундирует в плазму. С другой стороны, очень низкая концентрация кальция в просвете может усиливать секрецию кальция, что может приводить его потере. Однако, требуются дополнительные исследования, чтобы подтвердить данную гипотезу [8].

Всасывание кальция и фосфора поддается регуляции на уровне желудочно-кишечного тракта, наиболее хорошо этот процесс изучен для трансмембранного переноса этих элементов с помощью транспортеров, экспрессия которых может меняться под воздействием различных факторов: обеспеченности организма кальцием и фосфором, витамином D, уровнем эстрогенов, FGF-23, паратиреоидного гормона и других факторов [7, 9]. В связи этим можно предположить, что заболевания пищеварительной системы способны влиять на данный процесс. Однако до настоящего времени эта взаимосвязь была оценена только в исследованиях всасывания кальция при целиакии, болезни Крона и неспецифического язвенного колита [7].

Таким образом, **целью нашего исследования** явилась оценка взаимосвязи между риском патоло-

гии желудочно-кишечного тракта и кальцификацией сосудов МЖ по данным маммографии.

#### **Материалы и методы.**

**Материалы.** В исследование было включено 193 пациентки, которым была проведена маммография в 2018 году. Пациентки наблюдались на протяжении 6 последующих лет. В течение данного периода умерло 2 пациентки, имевших сосудистые кальцинаты МЖ (причиной смерти являлись злокачественные новообразования). На момент включения пациентки были в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст составил  $62,03 \pm 0,7$  года, медиана — 62 года). Все они были разделены на две группы: группу отсутствия кальцинатов, группу наличия кальцинатов.

**Методы.** Всем пациенткам проводили скрининговую маммографию на маммографе Siemens Mammomat Fusion (Германия) по стандартной методике. При описании маммограмм степень кальцинации сосудов МЖ ранжировали в соответствии с ранее предложенной нами классификацией [10].

Проводили анализ обращений пациенток по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта в течение последних 15 лет до включения в исследование и в период исследования, при этом регистрировали дату постановки диагноза (до или после включения в исследование). Проводили поиск ассоциаций кальцинатов сосудов МЖ и следующих заболеваний: желчнокаменная болезнь (в том числе проведение холецистэктомии), стеатогепатит, панкреатит, гастродуоденит, колит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит/гастрит/дуоденит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отдела диафрагмы, дивертикулез, в том числе отдельно анализировали связь данных заболеваний при постановке диагноза до 2018 года, включительно.

#### **Статистическая обработка**

Оценку нормальности распределения выборок проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

В качестве параметров описательной статистики для нормально распределенных непрерывных показателей рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных — медиану и размах вариации.

Статистическая значимость различия средних значений показателей в двух группах при нормальном распределении показателей оценивалась путем использования критерия Стьюдента, между тремя или более группами — путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При ненормальном распределении сравниваемых переменных использовали критерий Уилкоксона, между тремя группами — критерий Краскела-Уоллиса. Оценку статистической значимости различия долей производили с помощью критерия хи-квадрат для перекрестных таблиц.

Оценку корреляций нормально распределенных выборок производили с использованием коэффициента Пирсона, ненормально — коэффициентов Спирмена или Кендалла.

Различие расценивалось как статистически значимое при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение.

В 2018 году кальцинаты в сосудах МЖ были обнаружены у 34,2% пациенток (66 человек). Исходные характеристики пациенток представлены в табл. 1. Группы были сбалансированы по росту и массе тела, частоте приема витамина D и бисфосфонатов. Ни одна из пациенток не получала гормонозаместительную терапию. Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта включенных пациенток не встречались.

Пациентки с кальцинатами сосудов МЖ были старше, чаще находились в менопаузе, страдали сахарным диабетом, артериальной гипертензией, принимали статины и антиагреганты по сравнению с пациентками без кальцинатов (табл. 1).

При сравнении распространенности различных заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациенток с кальцинатами сосудов МЖ и без них на момент включения в исследование достоверное различие было обнаружено для следующих нарушений: приблизительно в 2 раза более частое наличие нарушений моторики кишечника неспецифического характера у пациенток с кальцинатами (ОР=2,34; 95% ДИ: 1,04-5,38;  $p=0,037$ ); приблизительно в 4 раза более частая регистрация эзофагита или гастроэзофагеального рефлюкса у пациенток без кальцинатов (ОР=4,29; 95% ДИ: 0,95-19,34,  $p=0,041$ ); и тенденция к более частому, приблизительно в 4 раза, обнаружению дивертикулярной болезни у пациенток с кальцинатами (ОР=4,03; 95% ДИ: 0,72-22,73,  $p=0,089$ ). Остальные заболевания (болезни печени, поджелудочной железы, язвенная болезнь, гастродуоденит) встречались в двух группах приблизительно с равной частотой (табл. 2).

В конце периода наблюдения мы повторно оценили распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта в двух группах, выделенных на мо-

мент начала исследования. При этом сохранялась тенденция к приблизительно в 3 раза более высокой распространенности дивертикулярной болезни в группе пациенток с кальцинатами (ОР=3,39; 95% ДИ: 0,79-14,71;  $p=0,085$ ), в то же время различие распространенности заболеваний пищевода и кишечника нивелировалось. Однако у пациенток с кальцинатами сосудов МЖ приблизительно в 2 раза чаще обнаруживались конкременты желчного пузыря (ОР=2,22; 95% ДИ: 1,15-4,3;  $p=0,017$ ), при недостоверно более высокой частоте проведенных холецистэктомий в этой же группе (ОР=1,75; 95% ДИ: 0,74 – 4,17;  $p=0,140$ ) (табл. 3).

В анализе распространенности желчнокаменной болезни в трех группах (у пациенток без кальцинатов сосудов МЖ на момент окончания исследования, пациенток без кальцинатов в начале, но имевших их на момент окончания исследования, и у пациенток с кальцинатами на начало и конец исследования) было обнаружено повышение распространенности в группе с изменением статуса кальцинатов, при этом частота обнаружения желчнокаменной болезни в данной группе повышалась в 1,9 раза по сравнению с пациентками без кальцинатов и становилась приблизительно равной таковой у пациенток с кальцинатами (табл. 4).

Среди пациенток, у которых на момент включения в исследование отсутствовали конкременты в желчном пузыре, наличие кальцинатов сосудов повышало вероятность появления конкрементов в течение 6 лет периода наблюдения в 4,8 раза (ОР; 95% ДИ: 1,55-14,92;  $p=0,003$ ) по сравнению с пациентками без кальцинатов в сосудах МЖ (4,7% против 19,2%).

Среди пациенток, у которых на момент включения в исследование, отсутствовали кальцинаты сосудов МЖ, наличие конкрементов в желчном пузыре статистически недостоверно повышало вероятность

Таблица 1

Исходные характеристики пациенток по состоянию на начало наблюдения (в 2018 году)

Table 1

Baseline female patient characteristics as of the follow-up start (in 2018)

Исходные характеристики	Отсутствуют кальцинаты в сосудах молочных желез	Обнаружены кальцинаты в сосудах молочных желез	P
Возраст, годы, медиана (размах вариации)	59 (37-78)	69 (42-87)	<0,001
Рост, см, медиана (размах вариации)	160 (151-173)	158 (150 – 168)	0,544
Масса тела, кг, медиана (размах вариации)	75 (55-110)	71 (60-111)	0,887
Менопауза, %	86,6%	98,5%	0,007
Установлен диагноз остеопороза в 2018 году или ранее	22,2%	23,1%	0,937
Установлен диагноз артериальной гипертензии в 2018 году или ранее	66,9%	86,4%	0,004
Установлен диагноз сахарного диабета в 2018 году или ранее,	9,4%	28,8%	0,001
в том числе инсулинопотребного	0,8%	1,5%	0,636
Наличие переломов в анамнезе	10,2%	15,2%	0,317
В том числе переломов шейки бедра	0%	0%	
Назначены статины в 2018 году	31,5%	48,5%	0,021
Установлен диагноз ОИМ или ОНМК в 2018 году или ранее	7,1%	13,6%	0,138
Назначен витамин D	25,2%	33,3%	0,232
Назначены бисфосфонаты	1,6%	0%	0,305
Назначены антиагреганты в 2018 году	32,3%	62,1%	<0,0001

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

**Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта в двух группах на момент включения в исследование**

Table 2

**Baseline prevalence of gastrointestinal pathology in two study groups as of the enrollment**

Заболевания желудочно-кишечного тракта	Отсутствуют кальцинаты в сосудах молочных желез	Обнаружены кальцинаты в сосудах молочных желез	P
Неалкогольная жировая болезнь печени/стеатоз/стеатогепатит	13,4%	10,6%	0,579
Панкреатит	33,9%	29,5%	0,351
Желчнокаменная болезнь, в том числе после холецистэктомии	16,5%	21,2%	0,424
	9,4%	12,1%	0,563
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	13,4%	10,6%	0,579
Заболевания, связанные с нарушением моторики кишечника (колит, синдром раздраженного кишечника)	10,2%	21,2%	0,037
Гастрит и/или дуоденит	40,9%	36,4%	0,537
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и/или эзофагит	11,8%	3,0%	0,041
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	2,8%	4,6%	0,513
Дивертикулярная болезнь	1,6%	6,1%	0,089

Таблица 3

**Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта в двух подгруппах в течение всего периода наблюдения**

Table 3

**Prevalence of gastrointestinal pathology in two study groups during the whole observation period**

Заболевания желудочно-кишечного тракта	Отсутствуют кальцинаты в сосудах молочных желез	Обнаружены кальцинаты в сосудах молочных желез	P
Неалкогольная жировая болезнь печени/стеатоз/стеатогепатит	24,4%	18,2%	0,324
Панкреатит	33,9%	29,5%	0,351
Желчнокаменная болезнь, в том числе после холецистэктомии	20,5%	36,4%	0,017
	10,2%	16,7%	0,199
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	18,9%	13,6%	0,357
Заболевания, связанные с нарушением моторики кишечника (колит, синдром раздраженного кишечника)	18,1%	27,3%	0,140
Гастрит и/или дуоденит	52%	50%	0,795
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и/или эзофагит	17,3%	15,2%	0,700
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	3,1%	4,5%	0,623
Дивертикулярная болезнь	2,4%	7,6%	0,085

Таблица 4

**Распространенность желчнокаменной болезни в зависимости от динамики кальцинации сосудов МЖ за период наблюдения**

Table 4

**Prevalence of gallstone disease in the subgroups of the breast calcification progression during the whole observation period**

	Отсутствие кальцинатов	Появление кальцинатов за период наблюдения	Наличие кальцинатов на начало исследования и сохранение их в дальнейшем	P*
Количество пациентов	106	21	66	
Наличие конкрементов в желчном пузыре	17,9%	33,3%	36,4%	0,019

\* Критерий хи-квадрат для таблицы 2X3

кальцификации сосудов в 2,43 раза (OR; 95% ДИ: 0,813-7,239, p=0,104) по сравнению с пациентами без конкрементов в желчном пузыре (14,2% против 28,6%).

Таким образом, наличие кальцинатов сосудов МЖ является более сильным предиктором жел-

чнокаменной болезни, чем наличие конкрементов в желчном пузыре – предиктором кальцификации сосудов молочных желез.

Следует отметить, что несмотря на наличие ассоциации между этими состояниями, первыми

могут диагностироваться как кальцинаты сосудов, так и конкременты желчного пузыря.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными других исследователей мы обнаружили несколько работ, посвященных изучению взаимосвязи сосудистых кальциатов с патологией желудочно-кишечного тракта. Например, в исследовании Kwon и соавторов у мужчин и женщин корейского происхождения не была обнаружена связь между кальцификацией коронарных артерий и наличием конкрементов в желчном пузыре [11].

Однако в другом исследовании у лиц китайского происхождения данная взаимосвязь была прослежена [12].

При этом известны когортные и проспективные исследования, обнаружившие достоверную связь между наличием конкрементов в желчном пузыре и атеросклерозом сонных артерий, а также между наличием конкрементов желчевыводящих путей и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [10]. Тем не менее, исследований ассоциации желчнокаменной болезни и кальцификации сосудов МЖ нами не найдено.

Неалкогольный стеатоз печени ассоциировался с атеросклерозом коронарных и сонных артерий, но не с атеросклерозом бедренных артерий, согласно Pais с соавторами [13].

В недавно опубликованном исследовании как неалкогольный жировой гепатоз, так и метаболический стеатогепатит ассоциировались с повышением риска сердечно-сосудистых событий, согласно шкале ASCVD, а также с наличием кальциатов в коронарных артериях [14]. В нашем исследовании частота стеатогепатита/неалкогольной жировой болезни достоверно не различалась в зависимости от наличия кальциатов в сосудах МЖ. Данный результат не согласуется с результатами оценки взаимосвязи между кальцификацией других сосудов и стеатозом печени, однако в первом исследовании [13] стеатоз печени не соотносился с риском кальцификации бедренных артерий. Таким образом, можно предположить, что кальцификация сосудов МЖ не ассоциируется со стеатозом, также как и кальцификация бедренной артерии.

#### **Выводы.**

У пациенток с кальцификацией сосудов МЖ достоверно чаще встречались неспецифические нарушения моторики кишечника, и достоверно реже наблюдались эзофагит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Наличие кальцификации сосудов МЖ повышало риск образования желчных конкрементов в течение ближайших 6 лет в 4,8 раза (ОР; 95% ДИ: 1,55-14,92;  $p=0,003$ ) по сравнению с пациентками без кальциатов в сосудах МЖ (4,7% против 19,2%). Кальцификация сосудов МЖ не ассоциировалась со стеатогепатитом/неалкогольной жировой болезнью печени, гастритом, гастродуоденитом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, панкреатитом.

**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. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Nicoll R, Henein M. Arterial and valvular calcification: a systemic diffuse disease. *Int J Cardiovasc Forum*. 2013; 1 (1): 19–24.
2. Nicoll R, Howard JM, Henein MY. A review of the effect of diet on cardiovascular calcification. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16 (4): 8861-8883. DOI: 10.3390/ijms16048861
3. Nohara-Shitama Y, Mok Y, Ballew SH, et al. Associations of dietary calcium and phosphorus with vascular and valvular calcification: the ARIC Study. *JACC: Advances*. 2024; 3 (7\_Part\_1): 100993. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.100993
4. Machado AD, Gómez LM, Marchioni DML, et al. Association between Dietary Intake and Coronary Artery Calcification in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease: The PROGREDIR Study. *Nutrients*. 2018; 10 (3): 372. DOI: 10.3390/nu10030372
5. Yee J, Rosenbaum D, Jacobs JW, Sprague SM. Small intestinal phosphate absorption: novel therapeutic implications. *American Journal of Nephrology*. 2021; 52 (7): 522-530. DOI: 10.1159/000518110
6. Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024; 39 (2): 190–201. DOI: 10.1093/ndt/gfad188
7. Areco VA, Kohan R, Talamoni G, et al. Intestinal Ca<sup>2+</sup> absorption revisited: A molecular and clinical approach. *World Journal of Gastroenterology*. 2020; 26 (24): 3344-2264. DOI: 10.3748/wjg.v26.i24.3344
8. Wongdee K, Rodrat M, Teerapornpuntakit J, et al. Factors inhibiting intestinal calcium absorption: hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake. *The journal of physiological sciences*. 2019; 69: 683-696. DOI: 10.1007/s12576-019-00688-3
9. Cross HS, Debiec H, Peterlik M. Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab*. 1990; 16 (2-3): 115-124.
10. 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. [Pasyнков DV, Pasynkova OO, Krasil'nikov AV, et al. Vyrazhennyye sosudistyie kal'cinaty molochnykh zhelez kak potencial'nyj marker osteoporoz [Evident breast vascular calcifications as a promising osteoporosis marker]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2023; 16 (suppl. 1): 85-91. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).85-91
11. Kwon CH, Kang JG, Lee HJ, et al. Absence of association between gallstone and coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 51-55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.035
12. Jiang ZY, Sheng X, Xu CY, et al. Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: a cross-sectional study. *PLoS one*. 2013; 8 (9): e75400. DOI: 10.1371/journal.pone.0075400
13. Pais R, Redheuil A, Cluzel P, et al. Relationship Among Fatty Liver, Specific and Multiple-Site Atherosclerosis, and 10-Year Framingham Score. *Hepatology*. 2019; 69 (4): 1453-1463. DOI: 10.1002/hep.30223
14. Kang MK, Song J, Loomba R, et al. Comparative associations of MASLD and MAFLD with the presence and severity of coronary artery calcification. *Research Square [Preprint]*. 2024; rs.3.rs-3979461. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3979461/v1