

**С.К. Терновой
И.С. Федотенков**



**БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

**ЛУЧЕВАЯ
ДИАГНОСТИКА
КАРДИОЛОГИЯ**

МСКТ сердца

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2013

Глава 1

Исследования коронарной кальцификации. Исследования, этиология и патогенез

1.1. ПЕРВЫЕ ОПЫТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Впервые кальциноз коронарных артерий был описан в XVIII в. (1761) итальянским анатомом G.B. Morgagni [23, 24] после обнаружения атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Немецкий анатом Thebesius считал коронарную кальцификацию наиболее серьезной причиной развития атеросклероза [24]. Эта точка зрения главенствовала в научном мире более 200 лет.

В 1863 г. Virchow [129] пришел к выводу, что обызвествление атеросклеротических бляшек в коронарных артериях повторяет процесс оссификации, т.е. формирования костной ткани.

В XX в. внимание ученых, занимавшихся проблемой коронарного атеросклероза, было сосредоточено на

метаболизме холестерина и иных факторах, влияющих на развитие атеросклеротического процесса. Присутствие депозитов кальция в атеросклеротических бляшках считалось следствием развития атеросклероза, и их наличие не придавалось большого значения [Leary 1936 [68], Blankenhorn (1961) [24], Hamby et al. (1974) [53]].

Возможно, снижение интереса к причине возникновения кальциевых депозитов в атеросклеротических бляшках было связано с недостаточным развитием методов неинвазивной диагностики, т.е. с отсутствием рентгенографических методов, позволяющих уверенно выявлять кальцинаты коронарных артерий.

В настоящее время ситуация кардинально изменилась. Ученые пришли к выводу, что коронарная кальцификация — процесс не пассивный дегенеративный, а хорошо организованный, активный, регулируемый и обратимый, сходный с механизмами костеобразования. В связи с этим большое значение придается ранней диагностике кальцификации коронарных артерий — важному этапу в обследовании асимптомных пациентов, у которых выявлены факторы риска развития ИБС — основной причины смертности и инвалидизации в большинстве развитых стран мира. Благодаря развитию томографии и внедрению в 1983 г. в практику кардиологов революционного метода ЭЛТ, способного количественно определять наличие обызвествления коронарных артерий, необходимость выявления кальциноза коронарных артерий вновь стала актуальной и востребованной.

В последние годы практически все ЭЛТ были заменены мульти-спиральными компьютерными томографами с 2–64 рядами детекторов. Кроме того, все большее количество МСКТ, оснащённых программами для кардиологических исследований, устанавливается в клиниках различного профиля, что помогает вовремя распознавать коронарный кальциноз.

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Кальцификация коронарных артерий практически всегда ассоциируется с наличием атеросклеротического процесса [24]. Данные гистологических исследований свидетельствуют, что атеросклеротическая кальцификация развивается, начиная со второй декады жизни, практически сразу после образования жировых пятен [115]. При помощи

микроскопических методов у подростков были выявлены небольшие агрегаты кристаллического кальция между жировыми слоями липидной бляшки [114, 115]. С возрастом частота выявления и степень выраженности кальциноза коронарных артерий возрастает [115].

Основным веществом, содержащимся в кальцинированной бляшке, является гидроксипатит кальция. Эта кристаллическая форма содержит в себе до 40% массы кальция [108], а по своему химическому строению идентична гидроксипатиту кальция, содержащемуся в костях [11]. Достаточно давно было установлено, что кальцификация и процесс костеобразования имеют много общих механизмов, например процесс формирования и активного ремоделинга [28]. Было выяснено, что в кальцинированной части коронарной артерии содержатся участки эктопических тканей, которые эволюционируют, точно повторяя процесс оссификации, что, вероятно, связано с активизацией эмбриональных программ, заложенных в организме [28].

При помощи электронной микроскопии учёным удалось найти доказательства в пользу теории о том, что гидроксипатит кальция формируется непосредственно в везикулах матрикса, которые выделяются от артериальной стенки, аналогично тому, как кости выделяются из хондроцитов в процессе развития кости [12, 120, 121].

В конце XX в. в кальцинированной атеросклеротической бляшке были обнаружены протеины, такие, как коллаген тип 1, Gla-содержащие протеины, остеопонтин, остеокальцин и остеоонектин [56].

На данный момент в медицинской среде не существует единого мнения о причинах возникновения атеросклеротической кальцификации. Однако, несомненно, что немаловажная роль в этом процессе принадлежит именно Gla-содержащим протеинам, имеющим высокую степень сродства с гидроксипатитом кальция. Gla — гамма карбокси глютамат представляет собой необычную аминокислоту, единственная известная функция которой — способность связывать кальций [90, 128].

В 1993 г. [Bostrom et al.] было произведено исследование *in vitro* на культуре клеток из стенки аорты, в ходе которого исследователи обнаружили субпопуляцию клеток артериальной стенки с остеобластическими свойствами. Эти клетки были названы «пироцитоподобные» [26]. Исследование, проведенное [Proudfoot et al.] в 1998 г., продемонстрировало, что они представляют собой популяцию гладкомышечных клеток. Когда количество этих клеток увеличивается, они формируют зоны, которые начинают притягиваться друг к другу, образуя узелки [91]. В исследованиях [Schor et al., Doherty et al.] было продемонстрировано присутствие микроагрегатов кальция в данных узелках [42, 101].

В настоящее время большинство исследователей сосредоточены на изучении факторов, влияющих на процесс атеросклеротической кальцификации и регулирующих его, и прежде всего медиаторов кальцификации, связывающих данный процесс с атеросклерозом. Исследователями [Watson et al., Tintut et al.] были выделены две молекулы, которые *in vitro* усиливают (ускоряют) минерализацию «пироцитоподобных» клеток в сосудистой стенке. Первая молекула — изменяющийся фактор роста β (TGF- β), вторая молекула — 25-гидрохолестерол, выражено ускоряет процесс минерализации. На данный момент считается, что TGF- β увеличивает количество кальцинированных узелков «пироцитоподобных» клеток в сосудистой стенке, а 25-гидрохолестерол — степень минерализации и количество микроагрегатов фосфата кальция в клетках [122, 133].

Приведенные данные свидетельствуют о близкой связи кальцификации и атеросклеротического процесса.

Глава 2

Атеросклероз коронарных артерий и сердечно-сосудистые заболевания

2.1. ТИПЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК И РОЛЬ КАЛЬЦИНОЗА В ИХ РАЗВИТИИ

Микроагрегаты гидроксиапатита кальция часто встречаются на ранних этапах атеросклеротического процесса у молодых людей, начиная со второй декады жизни. На различных этапах гистологического и гистохимического развития атеросклеротические бляшки имеют разный состав (рис. 1, см. цв. вклейку).

Классификация атеросклеротических бляшек, составленная American Heart Association [117], включает восемь различных типов бляшек (табл. 1).

Бляшки типов 1 и 2 представляют собой начальные изменения сосудистой стенки и могут образовываться и у молодых людей. В этих бляшках депозиты кальция не выявляются. Гистологически кальцинаты можно выя-

Таблица 1. Классификация атеросклеротических бляшек American Heart Association

Типы бляшек	Гистологические составляющие бляшек
Тип 1	Единичные жировые клетки
Тип 2	Жировые клетки, липидосодержащие гладкомышечные клетки, так называемые «жировые пятна»
Тип 3	Объединение депозитов внеклеточных липидов в небольшие конгломераты – стадия «преатеромы»
Тип 4	Слои фибромышечных клеток образуют покрывку вокруг липидного ядра
Тип 5	Разрыв бляшки с образованием гематомы, тромбоза – так называемая «осложненная бляшка»
Тип 6	Наличие выраженного кальциноза
Тип 7	Выраженные фиброзные изменения бляшки
Тип 8	Дальнейший приток внеклеточных липидов с образованием липидного ядра – стадия «атеромы»

вить, начиная с развития атеромы (тип 4). При этом типе кальцинаты образуются внутри гладкомышечных клеток и клеток, рассредоточенных между липидных депозитов. Преатерома и атерома встречаются начиная с третьей декады жизни, однако наиболее часто обнаруживаются в четвертой декаде. С этого момента, т.е. на самом раннем этапе, данные атеросклеротические бляшки могут быть визуализированы методом МСКТ или ЭЛТ.

Гистологические составляющие бляшек типов 5, 6, 7 и 8 приведены в табл. 1. Обнаружение кальцинатов в коронарных артериях практически всегда свидетельствует о наличии мягких бляшек, так как кальцинаты образуются в процессе естественного формирования бляшки.

В 1989 г. [Kragel et al.] провел морфометрический анализ состава атеросклеротических бляшек и вывел линейную зависимость между объемом бляшки и содержащимся в ней кальцием [67]. В исследовании [Rumberger et al.] было проведено сравнение площади кальциноза, выявляемого при ЭЛТ, и объемом атеросклеротической бляшки при патологоанатомическом исследовании [99]. В этом исследовании было продемонстрировано, что объем каль-

ция, выявленный методом ЭЛТ и при аутопсии, имел высокую степень сопоставимости, а доля кальцинатов составляла пятую часть атеросклеротической бляшки.

Эти данные подтверждают, что площадь бляшек связана с распространенностью кальциноза, однако в некоторых, более мелких бляшках (менее 1 кв. мм) кальцинаты могут не присутствовать или не определяться доступными визуализирующими методами.

Данные относительной стабильности кальцинированных повреждений были подтверждены внутрисосудистым ультразвуковым исследованием [84]. Таким образом, кальциноз может свидетельствовать о попытке артериальной стенки самостабилизироваться, значительно минимизируя риск разрыва бляшки. Бляшка, имеющая плотную кальцинированную покрывку, почти в 5 раз более устойчива, чем нормальная сосудистая стенка или «мягкая» бляшка и гораздо более резистентна к разрывам [70, 94]. Однако это может привести к возрастанию давления в зоне соприкосновения кальцинированной покрывки и некальцинированной интимы, как раз в этой зоне чаще всего и происходит разрыв.

2.2. КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Большинство инфарктов миокарда (ИМ) происходит вследствие тромбоза коронарных артерий, вызванного разрывом атеросклеротической бляшки. Поэтому очень важно своевременно обнаружить бляшку, которая склонна к разрыву. Именно состав бляшки, а не степень стеноза артерии на данный момент рассматривается как главный фактор развития ИМ [126].

Основными предпосылками нестабильности бляшки служат: размер бляшки, структура фиброзного ядра, толщина фиброзной покрывки и наличие воспалительных явлений как непосредственно в фиброзной покрывке, так и рядом с ней [130]. В том случае, если липидное ядро большое и мягкое, высока вероятность разрыва бляшки [35]. Истончение фиброзной покрывки и уменьшение ее коллагеновой составляющей также повышает риск разрыва бляшки [35]. К разрыву бляшки может привести и утолщение покрывки бляшки с возможным включением кальцинатов. В этом случае возможно перераспределение давления в местах соприкос-