

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Новикова А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Максим Сергеевич Елисеев;
elicmax@rambler.ru

Contact:
Maksim Eliseev;
elicmax@rambler.ru

Поступила 23.08.19

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) входит в число самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний, однако исследования по изучению рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при БДПК не проводились.

Цель исследования – стратификация риска ССЗ у пациентов с БДПК на основе алгоритма систематической оценки коронарного риска (SCORE), позволяющего определить индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ.

Материал и методы. В одномоментное одноцентровое исследование по изучению риска ССЗ включено 118 пациентов с БДПК (43 мужчины и 75 женщин). Лабораторные исследования включали определение натощак сывороточного уровня глюкозы, общего холестерина, мочевой кислоты, магния, фосфора, общего кальция. Уровень С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным методом, за высокий был принят уровень >5 мг/л, паратгормон определялся хемилюминесцентным иммуноаналитическим методом. Всем больным с помощью таблицы SCORE проводилась оценка суммарного сердечно-сосудистого риска.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 12,4$ года. У 59 (50%) больных выявлен очень высокий, у 6 (5%) – высокий риск смерти от ССЗ по шкале SCORE, только в 10% случаев данный риск был связан исключительно с возрастом (>65 лет); 60 из 118 пациентов (50,8%) не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий или факторов риска атеросклероза. Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 28,8% из 118 пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – у 64%, сахарный диабет (СД) – почти у 15%. Средние значения SCORE у мужчин и женщин достоверно не различались. Уровень СРБ у мужчин был выше, чем у женщин ($8,6 \pm 4,6$ и $7,3 \pm 3,5$ мг/дл соответственно; $p=0,04$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин выявлена у 11 пациентов с очень высоким риском ССЗ, обусловленным наличием ХБП, у двоих из них также диагностирован СД, у двоих – хроническая сердечная недостаточность и в анамнезе у одного – перенесенный инсульт, у одного – инфаркт миокарда. У пациентов с СКФ <100 мл/мин чаще встречался высокий риск по шкале SCORE, чем при СКФ >100 мл/мин: у 60 из 98 (61%) и у 5 из 20 (25%) пациентов, соответственно ($p=0,003$). Гиперпаратиреоз (ГПТ) выявлен у 12 (10%) пациентов, и 7 из них имели очень высокий риск по шкале SCORE, однако гиперкальциемия определялась только в трех случаях. Результаты стратификации SCORE общей группы показали, что у 64 из 118 (54,2%) пациентов с БДПК был очень высокий или высокий риск, причем ровно в половине случаев (у 59 пациентов) он был очень высоким.

Заключение. Половина пациентов с БДПК имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск. Помимо высокой частоты выявления традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, курение, гиперхолестеринемия и СД), при определении риска ССЗ у пациентов с БДПК следует учитывать наличие хронического микрокристаллического воспаления, сопутствующие обменные нарушения и заболевания (гиперурикемия, ГПТ, снижение функции почек).

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистая смертность; традиционные факторы риска; SCORE.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545-552.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Novikova A.M.

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPCDD) is among the most common inflammatory rheumatic diseases; however, studies of cardiovascular risks in CPCDD have not been conducted.

Objective: to stratify a cardiovascular risk in patients with CPCDD according to the systematic coronary risk evaluation (SCORE) algorithm that allows determination of an individual 10-year risk of cardiovascular death.

Subjects and methods. The one-stage, single-center study of a cardiovascular risk enrolled 118 patients (43 men and 75 women) with CPCDD. Laboratory studies included determination of fasting serum glucose, total cholesterol, uric acid, magnesium, phosphorus, and total calcium. The level of C-reactive protein (CRP) was measured by a highly sensitive method; CRP >5 mg/L was taken as a high level; parathyroid hormone was determined by chemiluminescence immunoassay. The SCORE table was used to assess the total cardiovascular risk in all the patients.

Results and discussion. The patients' mean age was 60.7 ± 12.4 years. According to the SCORE scale, very high and high risks of cardiovascular death were found in 59 (50%) and 6 (5%) patients, respectively; only in 10% of cases this risk was associated exclusively with age (> 65 years); 60 (50.8%) of the 118 patients did not have previous cardiovascular events or atherosclerosis risk factors. Coronary heart disease was detected in 28.8% of the 118 patients; hypertension was identified in 64%; diabetes mellitus (DM) was found in almost 15%. The mean SCORE values did not signif-

icantly differ in men and women. The level of CRP was higher in men than that in women (8.6 ± 4.6 and 7.3 ± 3.5 mg/dL, respectively; $p = 0.04$). Glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min was detected in 11 patients at a very high cardiovascular risk due to the presence of chronic kidney disease; two of them were also diagnosed with DM; two had chronic heart failure, one patient had a history of stroke and another had that of myocardial infarction. The patients with GFR < 100 ml/min were more frequently found to be at high risk by the SCORE scale than those with GFR > 100 ml/min: 61% (60/98) and 25% (5/20) of patients, respectively ($p = 0.003$). Hyperparathyroidism (HPT) was detected in 12 (10%) patients, and 7 of them were at a very high risk by the SCORE scale; however, hypercalcemia was diagnosed in only three cases. The results of the SCORE stratification of the whole group showed that 64 (54.2%) of the 118 patients with CPCDD were at a very high or high risk, the latter was very high in exactly half of the cases ($n = 59$).

Conclusion. One-half of patients with CPCDD have a very high cardiovascular risk. In addition to the high detection rate of traditional cardiovascular risk factors (hypertension, smoking, hypercholesterolemia, and DM), the presence of chronic microcrystalline inflammation, concomitant metabolic disorders and diseases (hyperuricemia, HPT, decreased renal function) should be taken into account when determining the cardiovascular risk in patients with CPCDD.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; cardiovascular diseases; cardiovascular mortality; traditional risk factors; SCORE.

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-552 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, обусловленное отложением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с развитием иммунного воспаления, сопровождающегося острым или хроническим артритом [1]. Популяционная частота БДПК почти не изучена, но рентгенологический признак БДПК — хондрокальциноз (ХК) — обнаруживается у 4,5% пациентов старше 40 лет. При динамическом наблюдении взрослых пациентов без исходного ХК через 8–12 лет ХК по данным рентгенографии (или кристаллы ПФК в синовиальной жидкости) обнаруживается в 2,7–5,5% случаев [2–6]. По данным картографического исследования населения Италии, имевшего целью оценку распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата, наряду с подагрой, псориатическим артритом и ревматоидным артритом (РА), БДПК входит в число четырех самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний [7].

Риск развития БДПК увеличивается под влиянием генетических факторов и травм, а также с возрастом и при наличии гипомagneмии, гипофосфатазии, гиперпаратиреоза (ГПТ), гемохроматоза, остеоартрита (ОА), хронической болезни почек (ХБП). По некоторым данным, БДПК может ассоциироваться с РА, подагрой, приемом петлевых диуретиков и не связана с полом [8–13]. Многие из перечисленных состояний и заболеваний ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, пациенты с подагрой, РА и, в меньшей степени, ОА имеют больший риск ССЗ и большую сердечно-сосудистую смертность, чем в популяции [14–16]. Смертность при ГПТ, который является фактором риска (ФР) БДПК, может быть обусловлена гиперкальциемией. [17]. Низкий уровень магния в сыворотке крови независимо от других факторов связан с развитием гипертрофии левого желудочка и ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции, у пациентов с ХБП и на фоне программного гемодиализа [18–20].

Наряду с этим при БДПК с частотой, близкой к популяционной, могут определяться некоторые традиционные ФР ССЗ, включая ожирение, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) [21].

Кроме того, по аналогии с подагрой, БДПК, особенно ее фенотипы, проявляющиеся острыми приступами артрита и хроническим артритом, связана с иммунным воспалительным процессом, который характеризуется по-

следовательной активацией кристаллами ПФК Toll-like рецепторов, NALP3 инфламасомы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина 1β (ИЛ 1β). Наличие таких изменений предопределяет возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [22–24]. Также есть данные о взаимосвязи ХК с кальцификацией мягких тканей и сосудов [25].

Тем не менее, несмотря на наличие предпосылок, исследований, посвященных изучению риска ССЗ при БДПК, не проводилось. **Целью** настоящей работы является стратификация риска ССЗ у пациентов с БДПК на основе алгоритма систематической оценки коронарного риска (SCORE), позволяющего определить индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ.

Материал и методы

Представлены данные одномоментного одноцентрового исследования риска ССЗ у больных с БДПК. В него включались пациенты с БДПК, находившиеся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Все больные — жители Москвы, Московской области и регионов России. Диагноз БДПК соответствовал критериям McCarty, обязательным признаком было выявление кристаллов ПФК в синовиальной жидкости [26]. **Критерии включения:** взрослые мужчины и женщины (старше 18 лет), верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие. **Критерии исключения:** наличие других микрокристаллических артритов (подагры, гидроксипатитной артропатии) или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита.

Диагнозы СД, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялись по критериям Всемирной организации здравоохранения. Сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда — ИМ, инсульт, острый артериальный тромбоз) были диагностированы до обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, что подтверждено выписными эпикризами стационаров и данными инструментальных методов исследования либо непосредственно при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. ХБП диагностировалась при СКФ ≤ 60 мл/мин. При опросе фиксировались данные о курении. Всем паци-

ентам определялся уровень артериального давления (АД). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле. Наличие ожирения регистрировалось при значении ИМТ >30 кг/м².

Лабораторные исследования включали определение натошак сывороточного уровня глюкозы, общего холестерина (ХС), мочевой кислоты (МК), магния (норма 0,6–1,06 ммоль/л), фосфора (норма 0,8–1,45 ммоль/л), общего кальция (норма 2,1–2,62 ммоль/л). Уровень С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, за высокий был принят уровень >5 мг/л, паратгормон определялся хемилуоциметрическим методом (референсные значения 1,6–6,9 пмоль/л).

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ с определением суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE [27, 28]. Оценивалась вероятность смертельного исхода, являющегося последствием заболевания сердца и сосудов, на ближайшее десятилетие. Наличие ССЗ, и/или СД, и/или возраст ≥65 лет, и/или повышение уровня общего ХС >8,0 ммоль/л, и/или АД >180/110 мм рт. ст. считались признаком высокого риска (табл. 1). При SCORE <1% риск расценивался как низкий; 1–5% – как умеренный; 5–10% – как высокий, свыше 10% – как очень высокий. Для лиц моложе 40 лет определялся относительный суммарный риск ССЗ. Была использована версия SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска и проанализирована его связь с клиническими и лабораторными показателями этих пациентов.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Биостатистика (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений (M±SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий χ². Различия считались достоверными при p<0,05.

Таблица 1 Степени сердечно-сосудистого риска

Риск	Признаки
Очень высокий	Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз) СД 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией) ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²) SCORE >10%
Высокий	Значительно повышенные уровни отдельных ФР, например АГ высокой степени тяжести или семейная дислипидемия 5%< SCORE <10%
Умеренный	1%< SCORE <5%
Низкий	SCORE <1%

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Результаты

Включено 118 пациентов (75 женщин и 43 мужчины). Средний возраст составил 60,7±12,4 года, медиана длительности болезни – 8,1 [2,1; 12,3] года.

ИБС была выявлена у 28,8% пациентов, АГ – у 64 %, СД – почти у 15%. Повышение уровня глюкозы >6 ммоль/л определялось у 32 (27%) пациентов, 23 (72%) из них имели очень высокий риск ССЗ. ИМТ соответствовал ожирению в 42% случаев.

Из 118 пациентов с БДПК 60 не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий или ФР атеросклероза, у остальных 58 выявлены ССЗ, и/или СД, и/или возраст >65 лет, и/или повышение уровня общего ХС ≥8,0 ммоль/л, и/или АД >180/110 мм рт. ст.

ИМ в анамнезе был выявлен у двух женщин (в возрасте 71 года и 82 лет) и у одного мужчины с ХСН (76 лет), перенесшего также ранее инсульт и острый венозный тромбоз. Наличие инсульта в анамнезе отмечалось у двух мужчин (76 и 64 лет) и одной женщины (53 лет). Более чем у трети пациентов (37%) выявлялся высокий уровень СРБ. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2 Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с БДПК (n=118)

Параметры	Значения
Возраст, годы, M±SD	60,7±12,4
В том числе:	
до 40 лет, n (%)	5 (4,2)
старше 65 лет, n (%)	12 (10)
Пол, n (%):	
мужчины	43 (36,5)
женщины	75 (63,5)
Курящие, n (%)	22 (18,6)
Антропометрические показатели:	
рост, см, M±SD	167,4±9,1
масса тела, кг, M±SD	80,7±18,6
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,8±6,1
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	42 (35,5)
Лабораторные показатели:	
МК, мкмоль/л, M±SD	327,3±109,2
МК >360 мкмоль/л, n (%)	38 (32,2)
креатинин, мкмоль/л, M±SD	75,2±29,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	113 [73; 124]
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	11 (9,3)
СКФ <100 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	98 (83)
ХС, ммоль/л, M±SD	5,7±1,2
ХС >8 ммоль/л, n (%)	4 (3,4)
СРБ, мг/л, M±SD	9,2±5,5
СРБ ≥5 мг/л, n (%)	44 (37)
паратгормон, мг/дл, M±SD	33,5±28,4
магний, ммоль/л, M±SD	0,9±0,2
фосфор, ммоль/л, M±SD	1,1±0,2
кальций общий, ммоль/л, M±SD	2,6±1,9
Сопутствующие заболевания, n (%):	
ИБС	34 (28,8)
ХСН	14 (11,8)
ИМ	3 (3,8)
инсульт	3 (3,8)
тромбоз	3 (3,8)
АГ	76 (64,4)
СД	17 (14,4)
ГПТ	12 (10)
Средний уровень SCORE, %, M±SD	6,08±4,2

СКФ ≤ 60 мл/мин была выявлена у 11 пациентов – у всех был очень высокий риск в связи с наличием ХБП, двое также имели СД, двое – ХСН, в анамнезе у одного был перенесенный инсульт, у одного – ИМ. У пациентов с СКФ < 100 мл/мин чаще отмечался высокий риск по шкале SCORE, чем при СКФ > 100 мл/мин: у 60 из 98 (61%) и 5 из 20 (25%) соответственно ($p=0,003$).

ГПТ был выявлен у 12 (10%) пациентов, семь из них имели очень высокий риск по шкале SCORE, однако гиперкальциемия определялась только в трех случаях.

Средние значения SCORE у мужчин и женщин достоверно не различались. Мужчины курили чаще, чем женщины: в 15 (35%) и 7 (9%) случаях ($p=0,006$), у них был выше уровень СРБ: $8,6 \pm 4,6$ и $7,3 \pm 3,5$ мг/дл ($p=0,04$) соответственно. У 64 из 118 (54,2%) пациентов был очень высокий или высокий риск, причем в 59 случаях он был очень высоким (табл. 3).

Отдельно были проанализированы пациенты моложе 65 лет (28 мужчин и 32 женщины), не имеющие критериев очень высокого риска ССЗ. Они были в среднем на 6 лет моложе остальных (средний возраст – $55,4 \pm 8,2$ года), средний ИМТ составлял $28,6 \pm 6,3$ кг/м², сывороточный уровень ХС – $5,7 \pm 0,9$ ммоль/л.

Очень высокий риск отмечался у 3 (5%), умеренный – у 27 (45%) пациентов, низкий – у 19 (31,9%) из 60 пациентов (табл. 4). Медиана SCORE составила 2,5 [0,6; 3,7] %. Курили в этой группе 26,6% пациентов.

У всех пяти пациентов моложе 40 лет 10-летний риск был низким, однако у одного из пациентов сывороточный уровень ХС составлял 6,8 ммоль/л, а СРБ – 13 мг/л. У двух пациентов уровень ХС превышал 5 ммоль/л.

Обсуждение

Полученные нами результаты, показавшие наличие очень высокого и высокого риска ССЗ у большей части пациентов с БДПК (55%), оказались довольно неожиданными, особенно принимая во внимание, что только у 10% пациентов риск был связан исключительно с возрастом (> 65 лет).

Учитывая отсутствие в нашей работе группы сравнения, мы сопоставили частоту традиционных, прежде всего используемых для подсчета SCORE, ФР при БДПК и подагре, другом микрокристаллическом артрите, сходном по механизмам воспаления, а также, возможно, и по некоторым ФР (например, прием мочегонных препаратов [29], наличие ХБП [30]), а также при БДПК и РА, характеризующихся наличием хронического системного воспаления и высоким риском ССЗ [31, 32]. И в том и в другом случае речь идет о заболеваниях с высоким риском ССЗ, превышающим популяционный [15, 33]. Следует особо подчеркнуть, что как при подагре, так и при РА именно ССЗ явля-

ются основной причиной преждевременной смерти пациентов [34–36]. Например, при РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [37]. И если в популяции за последние 20 лет зарегистрировано уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них при РА, то при подагре тенденция к снижению смертности от ССЗ отсутствует [38].

По данным В.Г. Барсковой и соавт. [39], высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы выявлялся более чем у половины пациентов с подагрой, подавляющее большинство из них имеют по несколько ФР. Так, частота выявления отдельных ФР (АГ, СД, снижение СКФ, курение), зафиксированная в данной работе и наблюдавшаяся у наших пациентов с БДПК, практически не различалась. При этом их средний возраст был сопоставим ($55,9 \pm 8,3$ и $60,7 \pm 12,4$ года соответственно).

М. Andres и соавт. [40] при оценке 237 пациентов с подагрой по шкалам SCORE и FHS (Фрамингемская шкала) выявили высокий риск ССЗ в 40% случаев. В нашей группе пациентов с БДПК высокий риск встречался чаще, несмотря на несколько меньший, чем у пациентов с подагрой, средний возраст ($60,7$ и $63,7$ года соответственно). Частота АГ, значение ИМТ были сопоставимы. У пациентов с подагрой в 1,5 раза чаще, чем при БДПК, выявлялся СД (23 и 14% соответственно; $p < 0,05$), в 3 раза чаще (30 и 9% соответственно) – СКФ < 60 мл/мин ($p=0,005$). Количество курильщиков в нашем исследовании было меньше, чем среди пациентов с подагрой (18 и 59% соответственно; $p=0,005$).

В сравнении с популяционными данными, полученными при проведении исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)», у пациентов с БДПК чаще выявлялась АГ (44 и 64%) и СД (4 и 14% соответственно), тогда как средний ИМТ и процент курильщиков у пациентов с БДПК были близки к популяционным значениям [41].

Д.С. Новиковой и соавт. [42] была проведена оценка кардиоваскулярного риска у 74 пациентов с ранним РА в рамках исследования РЕМАРКА. По возрасту и частоте основных ФР (АГ, курения, повышения уровня ХС) они достоверно не отличались от пациентов с БДПК. Как и при сравнении с популяционными данными, частота выявления СД при РА была в 2 раза меньше (7 и 14% соответственно), чем у пациентов с БДПК. Средний сывороточный уровень СРБ при РА был в 2,5 раза выше, чем при БДПК (24 и 9 мг/л соответственно). Напротив, средний уровень SCORE был достоверно выше у пациентов с БДПК ($p < 0,05$); это, вероятно, связано с тем, что оценка суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале

Таблица 3 Риск ССЗ у пациентов с БДПК (n=118)

Уровень риска	Число пациентов, n (%)
Низкий	19 (16)
Умеренный	29 (24,5)
Высокий	6 (5)
Очень высокий	59 (50)
Относительный*	5 (4,5)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – для пациентов до 40 лет.

Таблица 4 Риск ССЗ у пациентов с БДПК моложе 65 лет (n=60)

Уровень риска	Число пациентов, n (%)
Низкий	19 (31,6)
Умеренный	27 (45)
Высокий	6 (10)
Очень высокий	3 (5)
Относительный*	5 (8,3)

SCORE в данном исследовании была проведена у 58 пациентов с ранним РА без ИБС и СД 2-го типа, но если учитывать эти методологические особенности, то различия нивелируются. Частота же выявления высокого и очень высокого риска у всех пациентов с РА почти не отличалась от таковой при БДПК (67 и 55% соответственно).

Риск ССЗ при РА оценивали также P. Desein и соавт. [43]. Средний уровень СРБ ($9,0 \pm 3,2$ мг/дл) и частота выявления СД в этой работе не отличались существенно от соответствующих показателей в нашем исследовании. Среди пациентов P. Desein и соавт., как и в нашей группе, преобладали женщины, различался лишь возраст — пациенты с РА были в среднем на 5 лет моложе. Целью работы P. Desein и соавт. было сравнение ФР, в том числе традиционных, при РА и ОА. Оказалось, что частота АГ, сывороточный уровень ХС, ИМТ, процент курильщиков при РА и ОА существенно не различались, однако частота СД и сывороточный уровень СРБ при РА были достоверно выше. Безусловно, для объективизации различий по выраженности воспаления при БДПК и других ревматических заболеваниях такого сопоставления недостаточно и требуется проведение сравнительных исследований, однако можно предположить, что хроническое, ассоциированное с кристаллами ПФК воспаление может быть ближе к таковому при РА, чем при ОА.

При этом есть мнение, что рассчитанный исходя из наличия традиционных ФР риск сердечно-сосудистой смертности коррелирует с маркерами воспаления. Так, в испанском исследовании 200 пациентов с РА проводился анализ связи отдельных ФР, воспалительной активности и риска сердечно-сосудистой смертности по индексу SCORE. Авторы отметили, что наиболее значимо риск ССЗ коррелировал с уровнем СРБ [44].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что рассчитанный нами риск ССЗ у пациентов с БДПК меньше, чем в реальности, так как методика его определения не учитывает многих других ФР, характерных именно для этой когорты пациентов. В первую очередь это может быть связано с наличием хронического воспаления. Так, по нашим данным, уровень СРБ был выше нормальных значений (>5 мг/дл) более чем у трети пациентов с БДПК. А согласно современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связано с неконтролируемой активацией как врожденного, так и адаптивного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех этапах атеросклеротического процесса [45, 46].

Хроническое воспаление при ревматических заболеваниях ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Так, по данным двух наиболее значимых исследований, у пациентов с подагрой тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ влияли на общую и сердечно-сосудистую смертность даже сильнее, чем традиционные ФР [15, 47]. Можно предположить, что подобный механизм может быть реализован и при БДПК, поскольку основой обоих заболеваний является кристалл-индуцированное воспаление. Показано, что кристаллы МУН при подагре вызывают воспаление, запуская активацию макрофагов и NLRP3 инфламасомы. В работе M. Andres и соавт. атеросклеротическое поражение при сонографии сонных артерий определялось у половины пациентов с подагрой,

имеющих низкое значение индекса SCORE, что позволяет говорить об участии в генезе ССЗ других, «нетрадиционных» ФР, прежде всего хронического иммунного воспаления [40].

Воспаление может оказывать негативное влияние и на исходы, связанные с ССЗ при РА, хотя механизмы воспаления отличны от таковых при микрокристаллических артритах [48–50].

Несмотря на то что шкала SCORE является одним из самых удачных примеров автоматизированных систем оценки риска, в последние годы возрос интерес к использованию новых биомаркеров для повышения точности оценки риска развития ССЗ и их осложнений, тем более что модели прогнозирования риска ССЗ, разработанные для населения в целом, не включают нетрадиционные ФР ССЗ и, следовательно, существует возможность недооценки вероятности возникновения ССЗ, если эти модели применяются у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [51]. В некоторые недавно предложенные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска включены дополнительные ФР, в том числе применение антигипертензивной терапии, повышение уровня СРБ и гликированного гемоглобина, преждевременная ИБС в семейном анамнезе, низкое социально-экономическое положение. Уровень СРБ, определенный высокочувствительным методом, является одним из самых многообещающих маркеров в силу как простоты определения, так и хорошей прогностической способности. Так, в отличие от шкалы SCORE, он учитывается в шкале риска Рейнольдса. Добавление СРБ, по данным исследования P. Ridker и соавт. [52], повышало точность определения суммарного сердечно-сосудистого риска по сравнению с его оценкой по традиционной Фремингемской шкале.

По данным N. Goodson и соавт. [53, 54], повышенный уровень СРБ является предиктором увеличения смертности от ССЗ в течение 10 лет у пациентов с РА. Однако возможность применения подобных шкал при БДПК пока не изучена.

При РА высокий уровень СРБ может быть обусловлен недостаточным контролем заболевания, а назначение активной противовоспалительной терапии способно существенно снизить сердечно-сосудистую смертность [55].

Можно предположить, что подобная тактика лечения у пациентов с БДПК, по крайней мере с хронической формой заболевания и с острыми приступами, для которых характерно наличие высоких концентраций СРБ, также может не только способствовать уменьшению клинических проявлений заболевания, но и снизить сердечно-сосудистый риск. Так, назначение пациентам с подагрой колхицина обеспечивало двукратное снижение риска ССЗ (ИМ, инсульта) всего за 16 мес терапии [56].

Может иметь значение и склонность пациентов с БДПК к кальцификации сосудов, являющейся одним из доказанных признаков атеросклероза [57], что, помимо воспаления, может влиять на риск развития ССЗ [25]. Патогенез кальцификации артерий и ХК активно изучается; считается, что их развитие может быть связано с общими механизмами [25]. Так, фокальное кристалл-индуцированное воспаление артерий, определяемое с помощью позитронно-эмиссионной томографии,

предположительно предшествовало кальцификации в тех же местах [58].

Еще одним интересным фактом было выявление у каждого третьего обследованного нами пациента с БДПК гиперурикемии, также рассматриваемой в качестве независимого ФР ССЗ, общей и сердечно-сосудистой смертности [59–61].

При этом следует отметить, что пациенты, имеющие сочетание БДПК и подагры, в исследование включены не были, тем не менее гиперурикемия выявлялась в 32,2% случаев.

Может приводить к увеличению риска развития ССЗ и ГПТ, одно из наиболее часто ассоциирующихся с ХК и БДПК заболеваний [62]. У наших пациентов ГПТ был выявлен в 10% случаев, в семи из них индекс SCORE соответствовал высокому риску.

Заключение

Таким образом, следует констатировать, что большая часть пациентов с БДПК имеет высокий сердечно-

сосудистый риск. Выявленная у наших пациентов с БДПК высокая частота ФР, не относящихся к традиционным, таких как хроническое воспаление, гиперурикемия и ГПТ, позволяет сделать предположение, что он может быть существенно недооценен. Это предполагает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на выявление ФР и оценку влияния терапии на риск развития ССЗ.

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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9 [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
2. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
3. Reuge L, van Linthoudt D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):428-31. doi: 10.1007/PL00011212
4. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):50-4. doi: 10.1053/j.joca.2002.0861
5. Hernborg J, Linden B, Nilsson BE. Chondrocalcinosis: a secondary finding in osteoarthritis of the knee. *Geriatrics*. 1977;32(9):123-4, 126.
6. Massardo L, Watt I, Cushnaghan J, et al. Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(11):893-7. doi: 10.1136/ard.48.11.893
7. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819-28.
8. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3792-8. doi: 10.1002/art.27712
9. Pritchard MH, Jessop JD. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of age, metabolic bone disease, and parathyroidectomy. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:146-51. doi: 10.1136/ard.36.2.146
10. Richette PA, Lahalle G, Vicaut S, et al. Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1496-501. doi: 10.1002/art.23106
11. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;22:188-202. doi: 10.1016/0049-0172(92)90019-A
12. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology*. 2012;51:2070-4. doi: 10.1093/rheumatology/kes204
13. Елисеев МС, Владимиров СА. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):375-8 [Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):375-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378
14. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136-40. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
15. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
16. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663
17. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, et al. Predictors of nephrolithiasis, osteoporosis and mortality in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 27. doi: 10.1210/je.2018-02483
18. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):280-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
19. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*. 2014 Jan;85(1):174-81. doi: 10.1038/ki.2013.327
20. Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):825-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036
21. Kleiber Balderrama C, Rosenthal AK, Lans D, et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1400-6. doi: 10.1002/acr.23160

22. Beck C, Morbach H, Richl P, et al. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009 Jan;29(3):229-38. doi: 10.1007/s00296-008-0710-9
23. Dalbeth NHD. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann RLSHJ, Becker MA, Ryan LM, eds. *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes*. New York; 2006. P. 239.
24. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
25. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
26. Hollander JL, Jassar RA, McCarty DJ. Synovianalysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;12:263-4.
27. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
28. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 Прил. 2) [National recommendations about cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2) (In Russ.)].
29. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):121-9. doi: 10.1002/art.33315
30. Price AM, Edwards NC, Hayer MK, et al. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor: lessons from kidney donors. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):497-505.e4. doi: 10.1016/j.jash.2018.04.010
31. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167-72.
32. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003;30:1196-202.
33. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):447-59. doi: 10.1007/s00281-017-0632-2. Epub 2017 Apr 28.
34. Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Mar;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895. Epub 2013 Nov 26.
35. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
36. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
37. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
38. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
39. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(3):40-4 [Barskova VG, Il'nykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk in gout patients. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2006;3(3):40-4 (In Russ.)].
40. Andres M, Bernal JA, Sivera F, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1263-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210357. Epub 2017 Jan 16.
41. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;(6):25-34 [Scientific organization committee of ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation. Design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;(6):25-34 (In Russ.)].
42. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
43. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):R5. doi: 10.1186/ar428. Epub 2002 Jun 19.
44. Gomez-Vaquero C, Robustillo M, Narvaez J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):35-9. doi: 10.1007/s10067-011-1774-6. Epub 2011 May 13.
45. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:279-89. doi: 10.1038/nri2215
46. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2008;90(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20189054-12
47. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results from a 7-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):10-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19.
48. Zhang J, Chen L, Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
49. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058

50. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(Прил. 3):61 [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. The role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(Suppl. 3):61 (In Russ.)].
51. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
52. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251
53. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2293-9. doi: 10.1002/art.21204
54. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1595-601. doi: 10.1136/ard.2004.034777
55. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
56. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
57. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev*. 2004;25:629-72. doi: 10.1210/er.2003-0015
58. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938
59. Cortese F, Giordano P, Scicchitano P, et al. Uric acid: from a biological advantage to a potential danger. A focus on cardiovascular effects. *Vascul Pharmacol*. 2019 May 29:106565. doi: 10.1016/j.vph.2019.106565 [Epub ahead of print]. Review.
60. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-51. doi: 10.1001/archinte.164.14.1546
61. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729-41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701
62. Walker MD, Rundek T, Homma S, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):277-85. doi: 10.1530/EJE-12-0124