

# Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score

М.С. Елисеев<sup>1,\*</sup>, А.М. Новикова<sup>1</sup>, О.В. Желябина<sup>1</sup>, Е.В. Герасимова<sup>1</sup>, Е.В. Ильиных<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

<sup>2</sup> ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации» 119019, Российская Федерация, Москва, Колымажный пер., д. 7, стр. 4

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 211991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>1</sup>VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow Russia, Kashirskoe Shosse, 34A. Moscow, 115522.

<sup>2</sup>Consulting and Diagnostic Center, General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia, 7, Kolymazhnyi Lane, Build. 4, Moscow 119019

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Елисеев Максим Сергеевич; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**Contacts:** Maksim Eliseev; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

Поступила 26.06.2020

Сердечно-сосудистый риск у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция не изучен, а оптимальный метод для его оценки пока не установлен.

**Цель.** Оценка сердечно-сосудистого риска и сопоставление результатов его определения при использовании шкал Adult Treatment Panel III (ATP III) и Reynolds Risk Score у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагрой, ревматоидным артритом и в группе контроля.

**Материалы и методы.** Одномоментное одноцентровое исследование выполнено методом «случай–контроль». Основная группа — 42 пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, группы сравнения — по 42 пациента с подагрой и ревматоидным артритом, группа контроля — 42 здоровых добровольца. Обследование включало измерение антропометрических показателей, артериального давления, сывороточного уровня глюкозы, креатинина, холестерина, в том числе липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка.

Сердечно-сосудистый риск оценивался по шкалам ATP III и RRS, сравнение результатов его оценки проводилось между группами и между шкалами внутри групп.

**Результаты и обсуждение.** Большинство параметров в сравниваемых группах не различались. Однако уровень холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в группе контроля был значительно выше, чем при ревматоидном артрите и подагре ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов с подагрой и ревматоидным артритом систолическое давление было выше, чем при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в контроле ( $p < 0,05$ ).

Уровень С-реактивного белка сыворотки при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция был ниже, чем при подагре и ревматоидном артрите, и существенно не отличался от данного показателя в группе контроля. Его медиана составляла соответственно 3,8 [1,0; 12,4], 8,5 [4,1; 12,9] ( $p < 0,05$ ), 8,6 [4,1; 20,6] ( $p < 0,05$ ), 1,5 [0,8; 2,6] мг/л ( $p > 0,05$ ). Уровень С-реактивного белка  $> 5$  мг/л при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в группе контроля встречался реже, чем при ревматоидном артрите ( $p < 0,05$ ) и подагре ( $p < 0,05$ ), но С-реактивный белок  $\geq 5$  мг/л определялся у 18 пациентов (43%) с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и только у 3 (7%) человек — в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по шкале ATP III при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция отмечался в 5 (12%), при подагре — в 7 (17%), при ревматоидном артрите — в 9 (21%), в группе контроля — в 8 (19%) случаях. Его частота во всех группах была сопоставима.

Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по RRS выявлен соответственно в 9 (21%), 14 (33%), 12 (29%) и 7 (17%) случаях.

**Выводы:** сердечно-сосудистый риск при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидном артрите и подагре сопоставим и достаточно высок. Шкала RRS может быть более объективным методом оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагрой и ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагра, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, воспаление, С-реактивный белок, Reynolds risk score, Adult Treatment Panel III

**Для цитирования:** Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В., Герасимова Е.В., Ильиных Е.В., Попкова Т.В., Паневин Т.С., Насонов Е.Л. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score.

Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):512–519.

## ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS BY THE ATP III AND REYNOLDS RISK SCORE

Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Aleksandra M. Novikova<sup>1</sup>, Olga V. Zhelyabina<sup>1</sup>, Elena V. Gerasimova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Ilyinykh<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Evgenii L. Nasonov<sup>1,3</sup>

Cardiovascular risk (CVR) in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) has not been studied, and the optimal method for assessing it has not been established yet.

**Objective:** Evaluation of CVR and comparison of results using Adult Treatment Panel III (ATP III) and Reynolds Risk Score (RRS) scales in patients with CPPD, gout, rheumatoid arthritis (RA) and in the control group.

**Materials and methods:** Cross-sectional, single-center study performed by case-control method. There are 42 patients with CPPD in main group, 42 patients with gout and RA in the comparison groups are, 42 healthy volunteers in the control group. The survey included measurements of anthropometric measures, blood pressure (BP), serum glucose, creatinine, cholesterol (TC), high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), C-reactive protein (CRP). CVR was assessed on ATP III and RRS scales, comparison of its evaluation results was carried out between groups and between scales within groups.

**Results and discussion:** Most of the parameters in the compared groups did not differ. However, HDL CS levels were significantly higher in patients with CPPD and in the control group than in RA and gout ( $p < 0.05$ ). In addition, in patients with gout and RA, systolic BP was higher than in CPPD and in control ( $p < 0.05$ ).

CRP in CPPD was lower than in gout and RA and was not significantly different from this indicator in the control group. Its median was 3.8 [1.0; 12.4], 8.5 [4.1; 12.9] ( $p < 0.05$ ), 8.6 [4.1; 20.6] ( $p < 0.05$ ), 1.5 [0.8; 2.6] mg/l ( $p > 0.05$ ). The CRP  $> 5$  mg/L in CPPD and in the control group was greater than in RA ( $p < 0.05$ ) and gout ( $p < 0.05$ ), but CRP  $\geq 5$  mg/L was determined in 18 patients (43%) with CPPD and only in 3 (7%) people in the control group ( $p < 0.05$ ). A high and very high risk of cardiovascular disease (CVD) on the ATP III scale in CPPD was noted in 5 (12%) in gout – in 7 (17%), in RA – in 9 (21%) and in the control group – in 8 (19%) cases. Its frequency in all groups was comparable.

A high and very high risk of CVD for RRS was identified in 9 (21%), 14 (33%), 12 (29%) and 7 (17%) cases, respectively.

**Conclusions:** CVR under CPPD, RA and gout is comparable and quite high. The RRS scale may be a more objective method of assessing CVD risk in patients with CPPD, gout and RA.

**Keywords:** calcium pyrophosphate crystals deposit disease, gout, rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, inflammation, C-reactive protein, Reynolds risk score, Adult Treatment Panel III.

**For citation:** Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V., Gerasimova E.V., Ilyinykh E.V., Popkova T. V., Panevin T.S., Nasonov E.L. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):512–519 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-512-519

Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни и снижение сердечно-сосудистой смертности за последние несколько десятилетий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной смертности и обуславливают 35% всех смертей в мире и 48% – в Европе [1, 2].

ССЗ преобладают, намного превышая популяционные показатели, и среди причин смертности у пациентов с некоторыми ревматическими заболеваниями (РЗ), включая подагру и ревматоидный артрит (РА) [3–6].

Это может быть связано как с высокой распространенностью у таких больных традиционных факторов риска, так и с наличием хронического воспаления [4, 7–12].

Наибольшее значение среди маркеров воспаления имеет С-реактивный белок (СРБ), повышенный уровень которого рассматривают как предиктор увеличения риска развития ССЗ как в популяции, так и при РЗ [13–16].

Известно, что при РА высокий уровень СРБ был связан с прогрессированием атеросклероза и более высоким риском ССЗ [17]. У пациентов с подагрой, по данным двух наиболее значимых проспективных исследований, тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ как отражение хронического воспалительного процесса имели даже более сильную ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, чем традиционные факторы риска [4, 9].

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является другим воспалительным РЗ, которое встречается не менее часто, чем подагра, псориатический артрит (ПсА) и РА, широко распространено среди людей пожилого возраста, может быть ассоциировано с традиционными факторами риска ССЗ и оказывать влияние на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [18–21].

По данным нашего предшествующего исследования, в котором у больных БДПК с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) анализировался 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий, в более чем в половине (55%) случаев ( $n=118$ ) он был высоким или очень высоким и не зависел от возраста [22]. При оценке по SCORE учитываются исключительно традиционные факторы риска (пол, возраст, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и др.). Достаточно высокая частота их выявления при БДПК и явилась причиной данного результата. Помимо этого, более чем у трети пациентов с БДПК отмечалось повышение сывороточного уровня СРБ.

SCORE рекомендуется Европейским обществом кардиологов для оценки риска фатальных ССЗ в клинической практике [23], однако данный метод не позволяет учитывать некоторые важные биомаркеры, включая холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и СРБ. Поэтому реальный риск может быть занижен.

Можно предположить, что у пациентов с РЗ и наличием хронического воспаления для оценки риска развития ССЗ может быть более информативным использование Adult Treatment Panel (АТР III), включающей более широкий перечень оцениваемых факторов [24], и Reynolds Risk Score (RRS), в которой учитывается сывороточный уровень СРБ [25]. Эти шкалы успешно используются при РА, но ранее не применялись для изучения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с микрокристаллическими артритами.

Целью настоящей работы является сравнение результатов определения риска ССЗ у пациентов с БДПК с использованием АТР III и RRS, а также сопоставление рассчитанного по указанным шкалам риска при БДПК, подагре, РА и в контроле.

## Материалы и методы

Одномоментное одноцентровое исследование выполнено методом «случай–контроль». Основную группу составили 42 пациента с БДПК, в группы сравнения вошли по 42 пациента с подагрой и РА, в группу контроля – 42 здоровых добровольца без РЗ. Все включенные пациенты – жители Российской Федерации, находившиеся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с января 2018 по декабрь 2019 г.

Диагноз БДПК соответствовал критериям McCarty [26], РА – критериям ACR/EULAR 2010 г. [27], подагры – критериям ACR/EULAR 2015 г. [28]. Во всех случаях диагностики микрокристаллических артритов были подтверждены выявлением кристаллов моноурата натрия или пирофосфата кальция в синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии.

Критерии включения: взрослые мужчины и женщины, возраст от 18 до 80 лет, подписанное информированное согласие, подтвержденный диагноз подагры, БДПК или РА.

Критерии исключения: наличие СД, сочетание с другими РЗ, протекающими с симптомами артрита, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенный ранее инфаркт, инсульт или операция по реваскуляризации

миокарда, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [29].

Обследование во всех группах было идентичным и включало сбор данных о длительности заболевания, частоте курения, наличии АГ, ССЗ у родственников первой линии родства, определение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле в 1 кг/м<sup>2</sup>, систолического артериального давления (САД), общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС ЛПНП, СРБ, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови.

Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Высоким считался уровень СРБ  $\geq 5$  мг/л, мочевой кислоты  $>360$  мкмоль/л, ХС  $>5,0$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $>2,5$  ммоль/л. Низкий уровень ХС ЛПВП для женщин составлял  $<1,2$  ммоль/л, для мужчин  $<1,0$  ммоль/л, рСКФ определялась по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease).

У всех участников фиксировалась применявшаяся лекарственная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин (КЛХ), гидроксихлорохин (ГХ), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), глюкокортикоиды (ГК), статины, гипотензивные препараты, диуретики.

Суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) определялся по шкалам АТР III и RRS, для каждой из них риск оценивался как высокий при счете  $\geq 10$  баллов и очень высокий при счете  $\geq 20$  баллов.

Сравнение частоты высокого и очень высокого ССР проводилось как между группами (для каждой шкалы отдельно), так и между шкалами в каждой группе. Сопоставлялись также уровень СРБ, показатели липидного профиля и частота традиционных факторов риска ССЗ.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, «Биостатистика» (StatSoft/Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — медианы и интерквартильного интервала ( $Me [Q1; Q3]$ ). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух

независимых групп — критерий Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Большинство исследуемых параметров в сравниваемых группах не различались. Однако уровень ХС ЛПВП у пациентов с БДПК и в группе контроля был значимо выше, чем при РА и подагре ( $p < 0,05$ , табл. 1).

Кроме того, частота выявления АГ при подагре и РА была выше, чем при БДПК и в контрольной группе, и составляла соответственно 83,3% ( $n=35$ ), 76,2% ( $n=32$ ), 52,4% ( $n=22$ ) и 40% ( $n=17$ ) ( $p < 0,05$ ). Уровень САД у пациентов с подагрой и РА также был выше, чем при БДПК и в контроле ( $p < 0,05$ ).

Сывороточный уровень СРБ при БДПК и в контроле существенно не различался и был ниже, чем в группе подагры и РА. Его медиана составляла соответственно 3,8 [1,0; 12,4], 1,5 [0,8; 2,6], 8,5 [4,1; 12,9] и 8,6 [4,1; 20,6] мг/л ( $p < 0,05$ ). Частота повышения уровня СРБ  $>5$  мг/л при БДПК и среди здоровых добровольцев была значимо меньше, чем при РА ( $p < 0,05$ ) и подагре ( $p < 0,05$ ), но при этом СРБ  $\geq 5$  мг/л определялся почти у половины пациентов с БДПК ( $n=18$ , 43%) и только у 3 (7%) здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, средний уровень креатинина и мочевой кислоты сыворотки был ожидаемо выше у пациентов с подагрой в сравнении с БДПК, РА и контролем ( $p < 0,05$ ).

Подавляющее большинство пациентов с РЗ принимали те или иные противовоспалительные препараты. При БДПК чаще использовались НПВП, КЛХ, ГХ и метотрексат (МТ), при подагре — КЛХ и НПВП, при РА — МТ и другие БПВП (сульфасалазин, лефлуномид), реже — НПВП и ГК.

Пациенты с БДПК реже получали диуретики, чем больные РА и подагрой ( $p < 0,05$ ), гипотензивная терапия при БДПК, РА и подагре использовалась чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

По шкале АТР III число пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ при БДПК, подагре, РА и в контроле было сопоставимо и составляло соответственно 5 (12%), 7 (17%), 9 (21%) и 8 (19%) (табл. 2).

После перерасчета ССР по шкале RRS при БДПК в 6 случаях из 26 (62%) низкий риск был перекалифицирован на умеренный, в 4 из 11 (26%) — умеренный на высокий, а в 2 из 5 (12%) — высокий на очень высокий. При этом 3 (7,1%) пациента перешли из группы умеренного в группу низкого риска, в результате чего число пациентов с низким риском уменьшилось, с умеренным практически не изменилось, а с высоким и очень высоким суммарно увеличилось почти в 2 раза: с 5 (12%) до 9 (21%). Аналогично возросло число пациентов с высоким и очень высоким риском в группах сравнения: с 9 (21%) до 14 (33%) среди пациентов с РА и с 7 (12%) до 12 (29%) в группе подагры, тогда как в контроле их число осталось практически неизменным, сократившись с 8 (19%) до 7 (17%) (рис. 1).

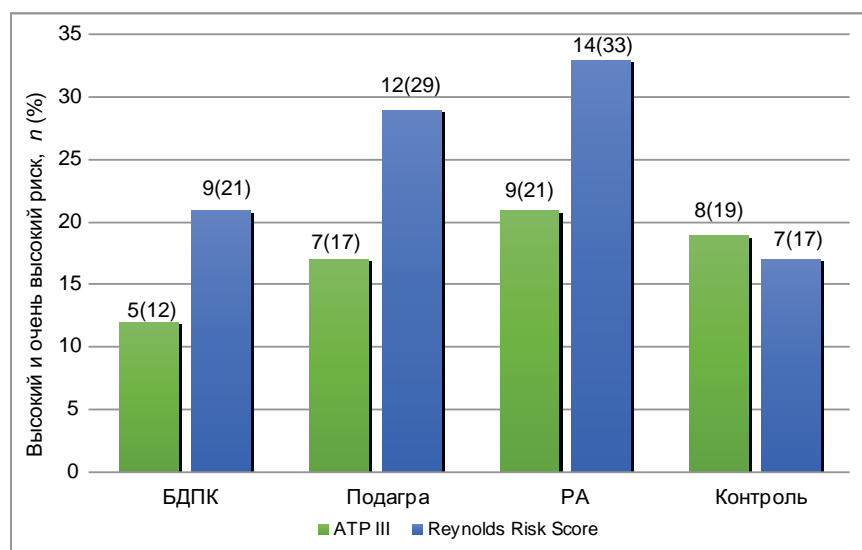


Рис. 1. Сравнение частоты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по шкалам АТР III и RRS у больных БДПК, РА, подагрой и в контрольной группе

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК (n=42)	Подагра (n=42)	РА (n=42)	Контроль (n=42)
Возраст, годы М±SD	54,8±11,6	54,8±11,6	54,8±11,6	54,8±11,6
Пол, мужчины/женщины, n (%)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)
Длительность заболевания, годы, Ме [25; 75 перцентили]	8,7 [3,7; 13,9]*	5,3 [3,1; 7,6]^	9,1 [2,4; 16,1]	–
Курение, n (%)	11 (26)	8 (19)	12 (29)	12 (29)
САД, мм рт. ст., М±SD	124±14***	144±26^^	138±17	127±16
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (52)*/**	35 (83)^^	32 (76)^^^	17 (40)
ИМТ, кг/м², М±SD	29,4±7,6	27,7±5,9	27,4±6,8	26,9±5,3
ИМТ >25 кг/м², n (%)	27 (64)	28 (67)	25 (60)	23 (55)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	6 (14)**/**	4 (10)^/^^	16 (38)	17 (40)
ХС, ммоль/л, М±SD	6,8±1,7	6,4±1,6	6,3±2,0	6,4±1,4
ХС >5,0 ммоль/л, n (%)	36 (86)	33 (79)	37 (88)	35 (85)
ХС ЛПВП, ммоль/л, М±SD	1,6±0,5***	1,3±0,3^^	1,3±0,4^^^	1,5±0,4
ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин, n (%)	7 (17)	10 (24)	14 (33)^^^	4 (10)
ХС ЛПНП, ммоль/л М±SD	4,3±1,4	4,3±1,5	4,6±1,8	4,5±1,3
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, n (%)	39 (93)	39 (93)	38 (90)	35 (88)
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили]	3,8 [1,0; 12,4]*/**	8,5 [4,1; 12,9]^	8,6 [4,1; 20,6]^^^	1,5 [0,8; 2,6]
СРБ >5 мг/л, n (%)	18 (43)**/**	29 (69)^^	27 (64)^^^	3 (7)
Мочевая кислота, мкмоль/л, М±SD	321,6±74,0***	563,1±154,0^/^^	266,7±111,9	313±71,4
Мочевая кислота >360 мкмоль/л, n (%)	10 (23,8)*	37 (88,1) ^/^^	10 (23,8)	9 (21,4)
Креатинин, мкмоль/л, М±SD	67,4±20,1*	98,1±29,7^	74,9±13,5	72,8±10,6
Статины, n (%)	9 (21)	3 (7)	5 (12)	8 (19)
Гипотензивные препараты, n (%)	14 (33)***	19 (41)^^	17 (41)^^^	6 (14)
Диуретики, n (%)	6 (14)*/**	15 (36)	16 (37)	–
НПВП, n (%)	15 (36)*/**	22 (52)^^	28 (67)^^^	3 (7)
Глюкокортикоиды, n (%)	–	6 (15)^	18 (43)	–
Базисные противовоспалительные препараты, n (%)	8 (19)**	–	35 (83)	–
Метотрексат, n (%)	8 (19)**	–	24 (58)	–
Колхицин, n (%)	10 (24)	4 (9,5)	–	–
Гидроксихлорохин, n (%)	9 (21)	–	–	–

Примечание. \* –  $p < 0,05$  между БДПК и подагрой, \*\* –  $p < 0,05$  между БДПК и РА, \*\*\* –  $p < 0,05$  между БДПК и группой контроля, ^ –  $p < 0,05$  между подагрой и РА, ^^ –  $p < 0,05$  между подагрой и контролем, ^^ –  $p < 0,05$  между РА и контролем.

Из 35 (83%) пациентов, получавших БПВП, 58% принимали метотрексат (медиана дозы 20 [15; 27] мг/нед), 16% – лефлуномид (20 мг/сут), 9% – сульфасалазин (2000 мг/сут).

Таблица 2. Результаты оценки сердечно-сосудистого риска по шкалам ATP III и RRS, n (%)

Группа	Сердечно-сосудистый риск							
	низкий		умеренный		высокий		очень высокий	
	ATP III	RRS	ATP III	RRS	ATP III	RRS	ATP III	RRS
БДПК, n=42	26 (62)	23 (55)	11 (26)	10 (24)	5 (12)	7 (17)	0 (0)	2 (5)
Подагра, n=42	19 (45)	17 (40)	16 (38)	13 (31)	5 (12)	7 (17)	2 (5)	5 (12)
РА, n=42	25 (59)	18 (43)	8 (19)	10 (24)	8 (19)	10 (24)	1 (2)	4 (10)
Контроль n=42	23 (55)	27 (64)	11 (27)	8 (19)	4 (10)	6 (15)	4 (10)	1 (2)

## Обсуждение

На сегодня унифицированных методов определения ССР у пациентов с РЗ не существует, поскольку большинство применяемых шкал разработано для использования в общей популяции, базируется на анализе традиционных факторов риска ССЗ и не предполагает их адаптации к применению у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

Наиболее часто прибегают к использованию шкалы SCORE [23], которая проста и позволяет эффективно оценивать 10-летний риск смерти от ССЗ, в том числе у пожилых пациентов [30]. Однако ее применение лимитировано

у пациентов моложе 40 лет, а при наличии ССЗ, СД как I, так и II типа, хронической болезни почек, а также при очень высоком АД (более 180 мм рт. ст.) или сывороточном уровне ХС >8 ммоль/л, даже при отсутствии других факторов, риск автоматически считается высоким или очень высоким. При этом нет возможности учесть влияние на ССР некоторых нарушений липидного спектра (например, снижения уровня ХС ЛПВП) и хронического воспаления, которое у пациентов с РЗ вносит существенный вклад в развитие ССЗ независимо от других факторов [13]. Потому шкала SCORE может не отражать реальный уровень риска, по крайней мере у части популяции. Альтернативой может быть использование ATP III [24], которая предполагает

определение уровня ХС ЛПНП и учитываетотягощенную наследственность по ССЗ, хотя также не включает определение воспалительных маркеров. Но, хотя во многих группах населения подтверждена адекватная оценка риска с использованием этой шкалы, ее точность ограничена в некоторых европейских и азиатских популяциях [31, 32]. Можно предположить, что использование универсальных шкал может быть недостаточно информативным у лиц с нетрадиционными факторами ССР, включая гиперурикемию при подагре и наличие хронического воспаления, характерного для многих РЗ.

Для пациентов с РА успешно используется шкала RRS, которая, будучи практически аналогичной по структуре с АТР III, включает обязательное определение СРБ как основного маркера воспаления [6]. При этом стоит учесть, что АТР III и RRS неравнозначны по включенным параметрам и прогнозируемым исходам [6, 24]. Хотя обе они оценивают риск сердечно-сосудистой патологии, связанной с развитием атеросклероза, АТР III используется для оценки риска ИБС, а RRS этим не ограничивается и включает такие факторы, как нефатальные инфаркт и инсульт, операции по реваскуляризации миокарда и смерть от ССЗ. То есть шкалу RRS следует рассматривать как более универсальную.

Опыт использования шкалы RRS для пациентов с микрокристаллическими артритам на сегодня отсутствует. Однако подагру и БДПК наравне с РА следует рассматривать как болезни, сопровождающиеся хроническим воспалением [33]. Не исключено, что для оценки ССР у таких больных шкала RRS может быть более надежным инструментом.

Известно, что развитие приступов артрита при БДПК, как и при подагре, связано с иммунным воспалительным процессом, который характеризуется последовательной активацией Toll-подобных рецепторов, NALP3 инфламмосомы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  [34]. Эти процессы предопределяют возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [35, 36], а также на исходы, связанные с ССЗ. По мере того как накапливаются сведения о связи воспаления с риском ССЗ, активно обсуждается влияние различных противовоспалительных препаратов на ССР у пациентов с РЗ [37]. По некоторым данным, при подагре применение противовоспалительного препарата первой линии КЛХ способствует значительному снижению риска ССЗ [38, 39]. В недавнем исследовании J.-C. Tardif и соавт. [40], проведенном среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было продемонстрировано, что прием низких доз КЛХ в течение длительного времени (средний срок наблюдения составил 22,5 мес.) снижал риск сердечно-сосудистых событий и осложнений по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,96,  $p=0,02$ ). Возможно, это может быть даже в большей степени актуально для пациентов с БДПК и подагрой. И если для подагры кардиопротективный эффект КЛХ показан в нескольких довольно крупных проспективных работах [39, 41], то при БДПК подобные исследования не проводились.

Аналогичные эффекты рассматриваются и для БПВП, включая ГИБП [42]. В частности, было показано, что применение МТ у пациентов с РА может влиять на развитие атеросклероза. В работе Н.-J. Kim и соавт. толщина комплекса

интима-медиа (КИМ) сонных артерий была достоверно меньше у пациентов, получавших МТ, нежели в контрольной группе ( $p<0,05$ ) [43]. По данным R. D. Vecchis и соавт., которые в метаанализе 7 обсервационных исследований анализировали риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (впервые возникшей стенокардии, острого коронарного синдрома, необходимость чрескожного или хирургического вмешательства, коронарной реваскуляризации, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с ПсА и РА, отмечалось его снижение на фоне лечения МТ не менее года в сравнении с пациентами без терапии, отношение шансов (ОШ) составило 0,73 (95% ДИ 0,70; 0,77,  $p<0,001$ ) [44].

Тем не менее реализация кардиопротективного эффекта противовоспалительных препаратов зависит в первую очередь от наличия воспаления как такового. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CIRT [45], включившем 4786 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, ИБС, а также СД и метаболическим синдромом, сравнивались результаты применения МТ, назначаемого в дозе 15 мг в неделю, и плацебо. МТ никак не влиял на сердечно-сосудистые исходы (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистую смерть). Детальный анализ показал, что прием МТ не был ассоциирован с более низким уровнем ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и СРБ в сравнении с плацебо, однако при этом сывороточный уровень СРБ исходно был крайне низким: медиана составила 1,53 [0,78; 3,59] мг/л для МТ и 1,50 [0,70; 3,29] мг/л для плацебо. По нашим результатам, сопоставимый уровень СРБ сыворотки 1,5 [0,8; 2,6] мг/л был в контрольной группе. Возможно, что кардиопротективный эффект МТ в исследовании CIRT не был реализован ввиду исходно низкой выраженности воспаления, а следовательно, и отсутствия точки приложения для препарата.

Наравне с КЛХ МТ может успешно применяться в качестве противовоспалительной терапии и при БДПК [46]. При этом исследования, в которых изучалась возможность применения препарата для пациентов с БДПК, единичны, и его влияние на сердечно-сосудистые исходы у них не изучено, хотя такие работы для этой категории пациентов представляются актуальными.

Так, в настоящем исследовании частота повышения уровня СРБ сыворотки при БДПК (43%) была существенно выше, чем в контрольной группе (7%). Эти данные согласуются результатами, полученными нами ранее на выборке из 113 пациентов с БДПК, у которых ССР оценивался по шкале SCORE. Уровень СРБ был повышен у 37% из этих пациентов [22].

Можно предположить, что без проведения соответствующей терапии уровень СРБ и частота его повышения могли бы быть еще более значительными, учитывая, что все пациенты с БДПК и более половины пациентов с подагрой в нашем исследовании были вынуждены практически постоянно принимать те или иные противовоспалительные препараты.

Наши результаты показали, что БДПК ассоциирована и с довольно высокой частотой традиционных факторов риска ССЗ, в том числе входящих в используемые шкалы, что подтверждает полученные нами ранее данные [22]. Но в настоящей работе мы впервые сравнили частоту выявления этих факторов при БДПК и других РЗ, которая в целом оказалась сопоставимой. В то же время АГ

среди пациентов с подагрой и РА встречалась чаще, чем при БДПК ( $p<0,05$ ) и в группе контроля ( $p<0,05$ ). Уровень САД также был выше у больных подагрой ( $p<0,05$ ) и РА ( $p<0,05$ ), несмотря на то что частота применения гипотензивных препаратов у них сопоставима с группой БДПК ( $p>0,05$ ) и выше, чем в контроле ( $p<0,05$ ). Более высокий уровень ХС ЛПВП у пациентов с БДПК и в контрольной группе может быть обусловлен более частым использованием статинов.

Зависимость частоты ССЗ (инфаркта миокарда, стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта и заболеваний периферических артерий) от наличия традиционных факторов ССР у больных РА была проанализирована в метаанализе, включившем 10 исследований [47]. Показано, что наличие АГ повышало риск инфаркта миокарда на 84% (ОР 1,84; 95% ДИ 1,38; 2,46), при этом риск сочетания различных ССЗ возрастал в два раза. Практически в 2 раза повышал риск ССЗ СД (ОР 1,94, 95% ДИ 1,58; 2,30) и почти на 50% — курение.

Сопоставимые с РА результаты были получены и для подагры. Так, по данным В. Г. Барсковой и соавт. [48], при определении ССР по Фрамингемской шкале у 68 больных подагрой, средний возраст которых составил  $51,1 \pm 8,3$  года, риск развития ССЗ был высоким более чем у половины пациентов (53%,  $n=36$ ), подавляющее большинство из них имели сочетание нескольких традиционных факторов риска. Не исключено, что при БДПК этот риск также может быть повышен.

Полученный результат, свидетельствующий о сопоставимом числе пациентов с высоким и очень высоким риском при использовании шкалы АТР III и RRS, не должен вводить в заблуждение. Он может быть связан, как уже было сказано ранее, с более частым приемом статинов пациентами с БДПК, что оказало свое влияние на показатели липидного обмена. Также пациенты с РЗ достоверно чаще принимали гипотензивные препараты, а сывороточный уровень СРБ оценивался на фоне противовоспалительной терапии и, вероятно, был бы существенно выше без нее.

Наконец, несмотря на то что оценка ССР по шкале RRS у пациентов с микрокристаллическими артритом более объективна и подобные же результаты ранее были получены в других работах для РА, ни одна из существующих на сегодня шкал не способна оценить ССР в полной мере. Это обусловлено тем, что при каждой нозологии могут иметь место другие факторы риска, влияние которых нами не анализировалось, например гиперурикемия при

подагре, АГ при РА или гипомagneмизм, которая может быть ассоциирована с БДПК [49–51].

Важнейшим итогом нашей работы явилось изменение результатов оценки ССР после включения в анализ одного из основных маркеров воспаления — СРБ во всех представленных группах, за исключением группы контроля, которая, в отличие от всех остальных, характеризовалась изначально низким уровнем воспаления.

Эти данные сходны с результатами, полученными ранее при РА. Е. В. Герасимовой и соавт. было показано, что использование шкалы RRS дает возможность точнее определять риск развития ССЗ по сравнению с АТР III. Так, замена АТР III на RRS позволила переклассифицировать риск развития ССЗ у 17% женщин и 44% мужчин с РА, в результате число больных РА с низким риском развития ССЗ уменьшилось, с умеренным — увеличилось в 2 раза, а с высоким — сохранилось [6]. По нашим данным, среди пациентов с БДПК риск был переклассифицирован на более высокий по сравнению с исходным суммарно в 29% случаев, при РА — в 36% и при подагре — в 24%.

Таким образом, независимо от используемой шкалы ССР у пациентов с БДПК достаточно высок и значимо не отличается от такового при подагре и РА. Частота повышения уровня СРБ при БДПК существенно выше в сравнении со здоровыми добровольцами, в связи чем можно предположить, что применение шкалы RRS, включающей определение уровня СРБ сыворотки крови, у пациентов с микрокристаллическими артритами, как и при РА, может быть более объективным и универсальным методом оценки риска ССЗ.

*Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики: «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» № АААА-А19-119021190150-6.*

#### **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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. OECD. Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing. 2011:28. DOI:10.1787/health\_glance-2011-en
2. Scarborough P., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Rayner M. Trends in coronary heart disease 1961–2011. British Heart Foundation: London. 2011:9–30.
3. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(2):136–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
4. Perez-Ruiz F., Martínez-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):177–182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
5. Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(9):938–946. DOI: 10.1177/2047487315610663
6. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Десятилетний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2011;83(5):14–19. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., et al. 10-year risk of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic archive. 2011;83(5):14–19 (In Russ.).]
7. Crowson C.S., Rollefstad S., Ik Dahl E., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA) Ann Rheum Dis. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
8. Gómez-Vaquero C., Robustillo M., Narváez 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):35–39. DOI: 10.1007/s10067-011-1774-6
9. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив 2017;05:10–19. [Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I., et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv* = Therapeutic archive. 2017;05:10–19 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789510-19
  10. 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):1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
  11. Del Rincon I., Polak J.F., O'Leary D.H., et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
  12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:61. [Popkova T.V., Novikova D.S., Novikov A.A., et al. The role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Scientific and practical rheumatology. 2009;3:61 (In Russ.)].
  13. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 49(21):2129–2138.
  14. Клюквина Н.Г., Баранов Е.Л., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. C-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями. Клиническая медицина. 1997;8:24. [Klyukvina N.G., Baranov Ye.L., Alexandrova E.N., Nasonov E.L. C-reactive protein in systemic lupus erythematosus in men: association with thrombotic complications. *Klinicheskaya meditsina* = Clinical medicine. 1997;8:24 (In Russ.)].
  15. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693–704. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112
  16. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):112–118. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular risk factors in rheumatic diseases: link with inflammation. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):112–118 (In Russ.)].
  17. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Piñeiro A., Garcia-Porrúa C., Testa A., Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1219–1223. PMID: 15996055
  18. Барскова В.Г., Ильина А.Е., Семенова Л.А. и др. Пирофосфатная артропатия ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. Современная ревматология. 2010;4(2):5–10. [Barskova V.G., Ilyina A.E., Semenova L.A., et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: time to reassess its importance in joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya* = Modern Rheumatology. 2010;4(2):5–10 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-595
  19. Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T., et al. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 2017;51(4):453–460. DOI: 10.1007/s00391-017-1197-3
  20. Salaffi F., De Angelis R., Grassi W.; MARCHE Pain Prevalence; Investigation Group (MAPPING) study. 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):819–828. PMID: 16396700
  21. Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology*. 2009;48(7):711–715. DOI: 10.1093/rheumatology/kep081
  22. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Новикова А.М. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545–552. [Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Novikova A.M. 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
  23. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(5):328–392. DOI: 10.1714/1264.13964
  24. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
  25. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251
  26. Hollander J.L., Jessar R.A., McCarty D.J. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 1961;12:263–254. PMID: 13908387
  27. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5–vi9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes279
  28. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):473]. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
  29. Di Lullo L., House A., Gorini A., Santoboni A., Russo D., Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259–272. DOI: 10.1007/s10741-014-9460-9
  30. Kayıkçıoğlu M. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler risk hesaplaması [Calculation of cardiovascular risk in elderly patients]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(Suppl 5):22–24. DOI: 10.5543/tkda.2017.33803
  31. D'Agostino R.B. Sr, Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180–187. DOI: 10.1001/jama.286.2.180
  32. Brindle P., Beswick A., Fahey T., Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92(12):1752–1759. DOI: 10.1136/hrt.2006.087932
  33. 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;29(3):229–238. DOI: 10.1007/s00296-008-0710-9
  34. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. DOI: 10.1038/nature04516
  35. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология.

- 2016;54(1):60–77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
36. Dalbeth N.H.D. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann R.L.Sh.J., Becker M.A., Ryan L.M. (eds). *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes*. Taylor & Francis Group, New York, 2006. P. 239.
  37. Golia E., Limongelli G., Natale F., et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435. DOI: 10.1007/s11883-014-0435-z
  38. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L., et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458–1464. DOI: 10.3899/jrheum.111533
  39. Nidorf S., Eikelboom J., Budgeon C., et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
  40. Tardif J.-C., Simon Kouz S., Waters D., et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
  41. Kajikawa M., Higashi Y., Tomiyama H., et al. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019;281:35–39. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.054
  42. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging*. 2019;36(6):493–510. DOI: 10.1007/s40266-019-00653-0
  43. Kim H.J., Kim M.J., Lee C.K., Hong Y.H. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2015;30(11):1589–1596. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.11.1589
  44. De Vecchis R., Baldi C., Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(1):2–9. DOI: 10.5152/akd.2015.6136
  45. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
  46. Елисеев М.С., Владимиров С.А., Насонов Е.Л. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196–201. [Eliseev M.S., Vladimirov S.A., Nasonov E.L. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196–201 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
  47. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. 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
  48. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(3):40–44. [Barskova V.G., Il'inykh E.V., Eliseev M.S., et al. Cardiovascular risk in patients with gout. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and metabolism*. 2006;3(3):40–44 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2071-8713-5263.
  49. Capuano V., Marchese F., Capuano R., et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(3):159–164. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000347
  50. Mochizuki T., Ikari K., Yano K., Okazaki K. Five-year incidence of common comorbidities, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and cancer, in older Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(7):577–581. DOI: 10.1111/ggi.13664
  51. Joshi A., Siva C. Magnesium disorders can cause calcium pyrophosphate deposition disease: A case report and literature review. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(1):53–57. DOI: 10.5152/eur-jrheum.2017.16116

**Елисеев М.С.** <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

**Новикова А.М.** <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

**Желябина О.В.** <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

**Герасимова Е.В.** <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

**Ильиных Е.В.** <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

**Попкова Т.В.** <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

**Паневин Т.С.** <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

**Насонов Е.Л.** <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>