

Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов

М.С. Елисеев¹, Д.С. Новикова², А.М. Новикова¹, Л.М. Бланк¹, О.В. Желябина¹, М.В. Черкасова¹, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²The Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Частота сосудистой кальцификации у пациентов с остеоартритом (ОА) и болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) в настоящий момент не изучена; также не известно, какую роль играют кристаллы кальция (основные и пирофосфаты) в развитии коронарной кальцификации.

Цель исследования — определить у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частоту и степень кальцификации коронарных сосудов.

Материалы и методы. Одномomentное, одноцентровое исследование, выполнено методом «случай — контроль». Основная группа — 20 пациентов с БДПК; группа сравнения — 20 пациентов с ОА коленных суставов. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; отсутствие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний на момент осмотра и указаний на сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе. Критерии исключения: отсутствие подписанного информированного согласия; беременность; кормление грудью; другое ревматическое заболевание; онкопатология; высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Обследование включало оценку антропометрических данных, артериального давления, липидного профиля, сывороточных уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, витамина D, остеопротегерина, паратгормона, магния, фосфора, общего кальция.

Всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография с определением коронарного кальциевого счета (КС) и количества пораженных артерий. Для вычисления КС использовалась методика A.S. Agatston и соавт.

Результаты и обсуждение. Большинство параметров в сравниваемых группах не различались. При оценке кальцификации коронарных артерий по индексу A.S. Agatston и соавт. 9 (45%) пациентов с БДПК и 8 (40%) пациентов с ОА имели КС > 1. Значения КС соответствовали стенозу коронарных артерий ≥ 20% по классификации J.A. Rumberger и соавт. у 8 (40%) пациентов с БДПК и у 5 (25%) — с ОА. Сывороточный уровень остеопротегерина был статистически значимо выше у пациентов с КИ ≥ 27 по классификации J.A. Rumberger и соавт. ($p=0,04$). Кальцификация была выявлена у 9 (56%) из 16 пациентов, имевших уровень витамина D сыворотки < 30 нг/мл и у 8 (33%) из 24 пациентов с уровнем витамина D > 30 нг/мл.

Выводы. У пациентов с исходно низким сердечно-сосудистым риском частота сердечно-сосудистой кальцификации при БДПК составляет 45%, при ОА — 40%. Факторы риска коронарной кальцификации у пациентов с БДПК и ОА должны быть изучены дополнительно.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, остеоартрит, кальциевый индекс, кальцификация сосудов, С-реактивный белок, витамин D, остеопротегерин

Для цитирования: Елисеев МС, Новикова ДС, Новикова АМ, Бланк ЛМ, Желябина ОВ, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):411–417.

CALCIFICATION OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND KNEE OSTEOARTHRITIS

Maxim S. Eliseev¹, Diana S. Novikova², Aleksandra M. Novikova¹, Leonid M. Blank¹, Olga V. Zhelyabina¹, Mariya V. Cherkasova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The frequency of vascular calcification in patients with osteoarthritis (OA) and calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) has not yet been studied, and the role of calcium crystals (basic and pyrophosphates) in the development of calcification is also unknown.

Objective. Determine the presence and degree of calcification of the coronary vessels in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis of the knee joints with no clinical signs of cardiovascular diseases.

Materials and methods. One-stage, single-center study, performed by the “case — control” method. The main group — 20 patients with CPPD, the comparison group — 20 patients with OA of the knee joints. Inclusion criteria: age from 18 to 65 years; absence of clinical signs of cardiovascular disease at the time of examination and indications of a history of cardiovascular accidents. Exclusion criteria: unsigned informed consent; pregnancy; breastfeeding; other rheumatic disease; cancer; high and very high cardiovascular risk on the SCORE scale. The survey included an assessment of anthropometric data, blood pressure (BP), lipid profile, serum levels of glucose, creatinine, uric acid, C-reactive protein, vitamin D, osteoprotegerin, parathyroid hormone, and the levels of magnesium, phosphorus, and total calcium were studied.

All patients underwent multispiral computed tomography with determination of calcium count and the number of affected arteries. To calculate the coronary score, the A.S. Agatston et al.

Контакты: Елисеев
Максим Сергеевич,
elismax@yandex.ru

Contacts:
Maksim Eliseev,
elismax@rambler.ru

Поступила 23.03.2021
Принята 02.07.2021

Results and discussion. Most of the parameters in the compared groups did not differ. When assessing the calcification of the coronary arteries according to the A.S. Agatston et al. 9 (45%) patients with CPPD and 8 (40%) patients with OA had a coronary calcium score >1 . Quantitative indicators of calcium score can correspond to coronary artery stenosis $\geq 20\%$ in 8 (40%) patients with CPPD and in 5 (25%) patients with OA according to J.A. Rumberger et al. The serum level of osteoprotegerin was significantly higher in patients with a calcium score ≥ 27 according to J.A. Rumberger et al. ($p=0.04$). Calcification was detected in 9 (56%) of 16 patients with serum vitamin D levels <30 ng/ml and in 8 (33%) of 24 patients with serum vitamin D levels >30 ng/ml.

Conclusions. In patients with an initially low cardiovascular risk, the probability of a combination of chondrocalcinosis and cardiovascular calcification is 45%, in OA it is 40%. The risk factors for coronary calcification in patients with CPPD and OA should be studied further.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, calcium index, vascular calcification, C-reactive protein, vitamin D, osteoprotegerin

For citation: Eliseev MS, Novikova DS, Novikova AM, Blank LM, Zhelyabina OV, Cherkasova MV, Nasonov EL. Calcification of coronary arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):411–417 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-411-417

Введение

Формирование кристаллов пирофосфата кальция происходит преимущественно в толще гиалинового хряща. Их наличие является наиболее частой причиной хондрокальциноза (ХК). При высокой концентрации кристаллов в синовиальной жидкости ХК сопровождается развитием воспаления, клинически проявляющегося в виде острого или хронического моно- или олигоартрита [1]. Обусловленная наличием таких кристаллов болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – весьма распространённая патология, особенно у лиц старческого и пожилого возраста; её частота прогрессивно увеличивается по мере старения [2]. Другое заболевание, при котором возраст также является основным фактором риска, – остеоартрит (ОА) – часто ассоциируется с БДПК [3], и его патогенез во многом связан с процессами минерализации хрящевого матрикса основными фосфатами кальция [4, 5]. Как и кристаллы пирофосфата, кристаллы основных фосфатов обладают доказанным провоспалительным потенциалом, который реализуется путём активации инфламмосом, а также повышения экспрессии генов интерлейкина (ИЛ) 1 и индуцируемой NO-синтазы (iNOS) [6].

Несмотря на то, что при высокой концентрации пирофосфата кальция происходит ингибция образования основных кристаллов кальция [7], их сосуществование возможно в силу динамического изменения их локального соотношения, эпитахии и связанных с кальцификацией изменений хрящевого матрикса [8], хотя у пациентов с поздней стадией ОА кристаллы пирофосфата в хряще встречаются намного реже, чем кристаллы гидроксиапатита [4].

И при БДПК, и при ОА обсуждается возможность связи локальной кальцификации с кальцификацией артерий. Существует гипотеза, согласно которой оба процесса одинаково модулируются клетками-резидентами этих тканей (гладкомышечными клетками

сосуда и хрящевым матриксом) и сопровождаются выделением ими клеточных фрагментов, участвующих в минерализации (матричные пузырьки и апоптозные тельца), которые имеют единые функциональные характеристики в сосуде и хряще и действуют как центры кристаллизации гидроксиапатита. Эти везикулы могут происходить из отдалённых участков, достигая сосудистого матрикса в качестве субстратных циркулирующих комплексов нуклеации [9]. Считавшаяся когда-то только пассивным отложением кальцификация сосудов теперь признаётся активно регулируемым процессом, который контролируется как индукторами, так и ингибиторами минерализации. Последние данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста β и фактор некроза опухоли (ФНО) α играют ключевую роль в патогенезе кальцификации сосудов [10]. Так, ингибирование NF- κ B поддерживает экспрессию гена *ANKH*, в результате чего подавляется кальцификация сосудов как *in vivo*, так и *in vitro* [11]. Функция гена *ANKH* – кодировка мембранного белка-переносчика внутриклеточного пирофосфата, базового ингибитора минерализации, а патогенные его мутации ассоциируются с развитием ХК [12].

При этом если ХК, по данным части исследований, ассоциируется с кальцификацией сосудов [8], то для ОА такая связь не установлена [13].

Цель данного пилотного исследования – определение у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частоты и степени кальцификации коронарных сосудов.

Материал и методы

Исследование проводилось как одномоментное, одноцентровое, методом «случай – контроль». В него включены 20 пациентов с достоверным диагнозом БДПК

(критерии McCarty), Контрольную группу составили 20 пациентов с ОА коленных суставов (критерии ACR). Пациенты в этих группах были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 65 лет; отсутствие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на момент осмотра и указаний на сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе. Критериями исключения являлись: отсутствие подписанного информированного согласия; беременность; кормление грудью; другое ревматическое заболевание; онкопатология; высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) по шкале SCORE. Всем включенным в исследование проводилась оценка антропометрических данных, определялся уровень артериального давления (АД). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле. Измерялась окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Определялись липидный спектр крови, сывороточная концентрация глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ) (норма – до 5 мг/л), витамина D (уровень <20 нг/мл расценивался как дефицит, <30 нг/мл – как гиповитаминоз), остеопротегерина, паратгормона (ПТГ), магния, фосфора, общего кальция (Са), ионизированного кальция (Са⁺⁺). Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Всем пациентам была выполнена диагностическая пункция коленных суставов с последующим исследованием синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе с целью выявления кристаллов пирофосфата кальция и верификации диагноза БДПК.

Оценивались традиционные факторы риска ССЗ, проводились электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография; мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с целью определения наличия и количественной оценки кальция в коронарных сосудах и числа пораженных артерий. Исследования проводились на компьютерном томографе Revolution EVO (GE Healthcare, США), выполнялось 128 срезов толщиной 2,5 мм. Кальциевый счёт (КС) определялся по методике А.С. Агатстона и соавт. [14], которая позволяет разделять пациентов на группы в зависимости от количества кальция в коронарных артериях. Согласно предложенной авторами шкале, наличие коронарного кальция фиксируется при определении гиперденсивного участка плотностью более 130 единиц Хаунсфилда (НУ), площадью ≥ 1 мм². В зависимости от пиковой плотности в зоне кальцинации ей присваивается определённый коэффициент: для кальциноватов плотностью 130–199 НУ – 1; 200–299 НУ – 2; 300–399 НУ – 3; более 400 НУ – 4. Далее для каждой зоны кальцификации рассчитывается КС в баллах путем умножения полученного коэффициента на площадь в мм². Так, для кальцината площадью 5 мм² с пиковой плотностью 269 НУ КС составит 10 баллов, а для кальцината той же площади, максимальная плотность которого 423 НУ, – 20 баллов. Общий КС вычисляется как сумма баллов на всех томографических срезах. Интерпретация полученных данных проводилась по рекомендациям J.A. Rumberger и соавт. [15], согласно которым выделяют 5 диапазонов значений КС: отсутствие кальцификации (КС=0) соответствует очень малой вероятности наличия атеросклероза и очень низкому ССР; если $1 \leq \text{КС} \leq 10$ баллов, то вероятность атеросклероза составляет <10% при низком ССР; если $10 \leq \text{КС} \leq 100$ баллов, то вероятность

атеросклероза коронарных сосудов низкая или умеренная при умеренном ССР; если $100 \leq \text{КС} \leq 400$ баллов, то весьма вероятен необструктивный атеросклероз, но есть возможность наличия обструкции коронарных артерий, при умеренно высоком ССР; наконец $\text{КС} > 400$ баллов соответствует 90%-й вероятности наличия стеноза хотя бы одной коронарной артерии и высокому ССР. Кроме того, мы использовали оценку соответствия значения КС стенозу коронарных артерий, определяемому при помощи ангиографии (по J.A. Rumberger и соавт.) [15].

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 12.0, Biostatistics. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерии Манна – Уитни или Стьюдента в зависимости от соответствия оцениваемого признака закону нормального распределения. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 . Корреляционный анализ – методом Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам, а также по всем исследуемым лабораторным показателям и средним значениям индекса SCORE (см. табл. 2). Низкий ССР по шкале SCORE имели 5 (25%) пациентов с БДПК и 8 (40%) с ОА; умеренный – соответственно 15 (75%) и 12 (60%) пациентов.

Значения КС у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались, их медианы составляли соответственно 1 [0; 37] и 0 [0; 65] баллов. Число поражённых коронарных артерий по результатам МСКТ также было сопоставимо и составляло в среднем $0,9 \pm 1,1$ при БДПК и $0,8 \pm 1,1$ – при ОА. Не обнаружено корреляции между значением КС и уровнем СРБ сыворотки.

Кальцификация коронарных сосудов ($\text{КС} \geq 1$ балла) была выявлена у 9 (45%) пациентов с БДПК и у 8 (40%) – с ОА.

Таблица 1. Соответствие показателей КС степени стеноза как минимум одной коронарной артерии (Rumberger J.A. и соавт.) [15]

Стенозирование коронарных артерий по данным ангиографии (%)	Значения КС по данным МСКТ (баллы)
>20	27–88
>30	89–127
>40	128–166
>50	167–370
>70	>371

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)	p
Возраст (лет), M±SD	56,3±5,9	54,1±7,9	0,32
Рост (см), M±SD	165±7,0	168±8,6	0,37
Вес (кг), M±SD	79,4±19,3	82,2±17,6	0,70
ОТ (см), M±SD	96,8±19,3	98,8±13,4	0,11
ОБ (см), M±SD	107,7±13,7	107,6±7,9	0,97
ИМТ (кг/м ²), M±SD	29,3±7,4	28,6±4,9	0,75
Холестерин (ммоль/л), M±SD	5,5±1,2	5,6±1,4	0,90
ЛПВП (ммоль/л), M±SD	1,8±0,4	1,5±0,5	0,20
ЛПНП (ммоль/л), M±SD	3,2±1,2	3,7±1,1	0,25
Триглицериды (ммоль/л), M±SD	1,38±0,6	1,6±0,8	0,36
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,3±0,5	5,5±0,7	0,32
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	73,3±15,4	77,3±14,3	0,43
Калий (ммоль/л), M±SD	4,2±0,5	4,4±0,4	0,30
Натрий (ммоль/л), M±SD	141,4±1,7	141,6±2,2	0,81
Са (ммоль/л), M±SD	2,5±0,1	2,5±0,1	0,75
Са ⁺⁺ (ммоль/л), M±SD	1,2±0,1	1,2±0,1	0,67
Магний (ммоль/л), M±SD	0,9±0,1	0,9±0,1	0,69
Фосфор (ммоль/л), M±SD	1,2±0,2	1,2±0,2	0,41
ИБС, n (%)	3 (15)	2 (10)	0,63
АГ, n (%)	12 (60)	10 (50)	0,53
Среднее САД (мм рт. ст.), M±SD	128±16	130±13	0,74
Среднее ДАД (мм рт. ст.), M±SD	79±11	86±9	0,07
Курение, n (%)	5 (25)	5 (25)	1,0
Остеопротегерин (пмоль/л), M±SD	3,5±1,3	3,6±1,3	0,7
Витамин D (нг/мл), M±SD	35,4±10,8	33,6±9,2	0,57
Витамин D<20 нг/мл, n (%)	2 (10)	5 (5)	0,56
Витамин D<30 нг/мл, n (%)	8 (40)	8 (40)	1
Паратгормон (пг/л), M±SD	38,3±11,8	32,7±10,0	0,11
СРБ (мг/л), Me [25;75 перцентиль]	2,48 [0,48; 4,80]	1,86 [0,22; 2,90]	0,38
СРБ>5 мг/л, n (%)	5 (25)	2 (10)	0,21
Индекс SCORE, Me [25-й; 75-й перцентиль]	2,30 [0,81; 3,83]	1,44 [0,70; 2,40]	0,3

Примечание: ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок

При этом анализ выраженности кальциноза и предполагаемой степени сужения коронарных артерий, согласно рекомендациям J.A. Rumberger и соавт., также не выявил статистически значимых различий между БДПК и ОА (табл. 3, 4).

Таким образом, согласно интерпретации данных по J.A. Rumberger и соавт., у 4 пациентов (3 – с БДПК, 1 – с ОА) значения КС соответствовали умеренно высокому ССР, а у 3 пациентов (1 – с БДПК, 2 – с ОА) – 90%-й вероятности наличия стеноза хотя бы одной коронарной артерии и высокому ССР.

Согласно данной классификации J.A. Rumberger и соавт., как минимум, 20%-й стеноз коронарных сосудов присутствовал у 9 (45%) пациентов с БДПК и у 5 (20%) – с ОА, а у 2 больных в каждой группе стеноз был >50%.

Уровень остеопротегерина сыворотки существенно не различался у пациентов с БДПК и ОА а также у больных с наличием и отсутствием кальцификации как при БДПК,

так и при ОА. Однако у пациентов с КС ≥27 баллов по классификации J.A. Rumberger и соавт. (соответствует стенозу коронарных сосудов >20%) он был статистически значимо выше, чем при КС<27 баллов (p=0,04).

Число пациентов с КС>1 балла в группах с низким (<30 нг/мл) и нормальным (>30 нг/мл) уровнем витамина D сыворотки статистически значимо не различалось и составляло соответственно 9 из 16 (56%) и 8 из 24 (33%) (p=0,15). Сывороточный уровень витамина D <20 нг/мл был только у 2 (10%) пациентов с БДПК и у 1 (5%) – с ОА, и ни один из них не имел признаков кальцификации сосудов по данным МСКТ (КС≥1).

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование является первой подобной работой, включающей пациентов с заболеваниями, генез которых обусловлен отложением кристаллов

Таблица 3. Выраженность кальциноза коронарных сосудов по результатам МСКТ, n (%)

Показатели кальциевого счета	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)
КС=0	11 (55)	12 (60)
1≤КС≤10	1 (5)	2 (10)
10≤КС≤100	4 (20)	3 (15)
100≤КС≤400	3 (15)	1 (5)
КС>400	1 (5)	2 (10)

Таблица 4. Выраженность предполагаемого стеноза коронарных сосудов в зависимости от значений КС

Предполагаемый стеноз коронарных артерий (% диаметра сосуда)	КС	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)
>20%	27–88	4 (20)	2 (10)
>30%	89–127	1 (5)	1 (5)
>40%	128–166	1 (5)	0
>50%	167–370	1 (5)	0
>70%	>371	1 (5)	2 (10)

кальция, как основных – при ОА, так и пирофосфатов – при БДПК.

С целью минимизировать влияние традиционных факторов риска в исследование были включены пациенты не старше 65 лет, без сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе, с низким или умеренным ССР по шкале SCORE, поскольку результаты подобных работ, проводимых ранее, демонстрируют статистически значимое влияние традиционных факторов риска на риск коронарной кальцификации. Так, в исследовании А.В. Tinggaard и соавт., в котором КИ оценивался у 395 пациентов с ревматоидным артритом (РА), первичными исходами были КИ>0 и КИ≥400, вторичным исходом – обструктивная ишемическая болезнь сердца [16]. Связь между РА и исходами изучалась с помощью логистической регрессии, и результаты были скорректированы с учетом возраста, пола, факторов риска ССЗ и сопутствующих заболеваний. Для пациентов с РА общее отношение шансов (ОШ) составляло 1,48 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,21–1,82) для КИ>0 и 1,52 (95% ДИ: 1,15–2,01) – для КИ≥400, а после корректировки с учетом влияния традиционных факторов риска – 1,08 (95% ДИ: 0,86–1,36) и 1,21 (95% ДИ: 0,89–1,65) соответственно.

Таким образом, судя по результатам настоящего исследования, кальцификация коронарных артерий при БДПК и ОА может быть выявлена в 45% и 40% случаев соответственно, а 40% пациентов с БДПК и 30% больных ОА имеют риск стеноза коронарных артерий >20%, несмотря на низкий ССР по шкале SCORE.

В настоящий момент исследований, посвященных изучению кальцификации сосудов с использованием МСКТ у пациентов с ревматическими заболеваниями, крайне мало; для ОА и БДПК такие работы отсутствуют. Единственное исключение составляет исследование А. Abhishek и соавт. [8], в котором они сравнили минеральную плотность костной ткани и частоту сосудистой кальцификации по данным рентгенографии таза у пациентов с ХК (n=431) и с ОА без ХК (n=2708). Было показано, что наличие ХК коленных суставов статистически значимо ассоциируется с кальцификацией сосудов таза (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,02–3,13), но исследовался лишь факт кальцификации, без определения КИ, не учитывалась связь кальцификации с маркерами кальциевого обмена и воспалением.

Кальцификация сосудов при ХК была обнаружена лишь у 7,7%, а при ОА – у 3,6% пациентов. Это существенно меньше, чем в настоящей работе, что может быть обусловлено как выбранной для исследования локализацией (область таза, в то время как мы изучали коронарные артерии), так и более низкой чувствительностью рентгенографии для выявления кальцификации сосудов по сравнению с МСКТ.

По аналогии с другими ревматическими заболеваниями можно предположить, что одним из возможных объяснений столь высокой частоты кальцификации при БДПК и ОА может быть свойственное им хроническое воспаление, являющееся фактором риска развития атеросклероза, однако корреляции между сыровоточным уровнем СРБ и кальцификацией сосудов по данным МСКТ нами выявлено не было. Следует, однако, отметить, что только незначительная часть пациентов имели повышенный уровень СРБ, и, по-видимому, данный показатель не может в полной мере отражать наличие хронического, в том числе кристалл-индуцированного воспаления. В то же время именно высокий уровень СРБ у пациентов с хронической формой артрита при БДПК ассоциировался с прогрессированием ОА [17].

В некоторых подобных работах при других ревматических заболеваниях также не было получено данных о корреляции сосудистой кальцификации, выявляемой по результатам МСКТ, с уровнем СРБ сыворотки [18]. В исследование К.Н. Yiu и соавт., наблюдавших пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) (n=50), аналогично нашей работе не включались лица с сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе. Среди больных СКВ преобладали молодые люди (средний возраст – 45,7±8,8 года). При этом по сравнению с группой здоровых добровольцев пациенты с СКВ имели более высокие значения КИ и распространенность КИ>0 во всех сосудистых руслах. После поправки на возраст и пол ОШ для КИ>0 среди пациентов с СКВ составило 33,6 (95% ДИ: 9,5–165,2) и было многократно выше по сравнению с контрольной группой, в основном из-за более распространенной коронарной кальцификации (ОШ=30,0; 95% ДИ: 6,7–203,8). Наиболее часто кальцификация и КИ>0 у пациентов с СКВ выявлялись в коронарных артериях (42%), что полностью согласуется с нашими данными; второй по частоте локализацией были сонные артерии (24%).

При этом у пациентов с хронической болезнью почек более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации ассоциировалась с более высоким КИ (≥ 400), и эта взаимосвязь была статистически значима при более высоком сывороточном уровне СРБ [19].

Таким образом, можно предположить, что для оценки влияния воспаления на риск коронарной кальцификации при ревматических заболеваниях, генез которых обусловлен депонированием кристаллов кальция, необходимо использовать другие лабораторные маркеры воспаления.

Поскольку традиционные факторы ССР были исключены из анализа, нами были исследованы факторы, оказывающие влияние на обмен кальция, такие как витамин D, остеопротегерин и ПТГ сыворотки, потенциально способные воздействовать на частоту и распространенность атеросклеротического поражения сосудов, а также на риск развития кальцификации.

У пациентов с уровнем витамина D сыворотки < 30 нг/мл кальцификация коронарных артерий встречалась несколько чаще, чем у тех, кто имел нормальный уровень витамина D, хотя это различие не достигало статистической значимости ($p=0,15$). Тем не менее эти данные могут представлять определенный интерес, поскольку результаты ранее проводимых исследований демонстрируют негативное влияние дефицита витамина D на эндотелиальную функцию и риск развития атеросклероза [20].

Другим потенциальным фактором высокого риска кальцификации был выбран ПТГ. Хотя известно о частом сочетании гиперпаратиреоза и БДПК [21], а по данным работ, проводимых ранее, статистически значимо чаще сосудистая кальцификация выявлялась именно у пациентов с наличием первичного или вторичного гиперпаратиреоза [22, 23], среди наших пациентов не было выявлено ни одного случая гиперпаратиреоза, как первичного, так и вторичного, а средний уровень ПТГ статистически значимо не различался у пациентов с БДПК и ОА. Также не обнаружено взаимосвязи между уровнем ПТГ и наличием кальцификатов в коронарных артериях. Возможно, при нормальной концентрации ПТГ не играет ключевой роли в коронарной кальцификации, и его влияние становится более значительным при развитии гиперпаратиреоза.

Единственным маркером обмена кальция, для которого была выявлена взаимосвязь с кальцификацией у наших пациентов оказался остеопротегерин сыворотки.

Несмотря на то, что у всех больных его уровень оставался в пределах референсных значений, он был статистически значимо выше у пациентов (с ОА и БДПК суммарно), имеющих КИ > 27 , а следовательно, риск $> 20\%$ стеноза коронарных артерий ($p=0,04$), что согласуется с данными подобных исследований, проводившихся как в популяции, так и при отдельных заболеваниях.

Так, по данным метаанализа L. Tschiderer и соавт., включившего девять популяционных исследований с общим числом участников 26 442, высокий уровень остеопротегерина ассоциировался с высоким ССР [24]. При изучении влияния остеопротегерина на риск развития атеросклероза и поражение комплекса «интима – медиа» у пациентов с РА было также подтверждено негативное влияние высокого уровня остеопротегерина сыворотки на ССР [25].

Заключение

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования демонстрируют высокую частоту кальцификации коронарных артерий у пациентов с заболеваниями, в основе которых лежит нарушение процессов кальцификации (БДПК и ОА), даже при отсутствии традиционных факторов ССР. Нам не удалось выявить каких-либо нарушений кальциевого обмена, которые могли быть предикторами прогрессирования коронарной кальцификации, за исключением ее корреляции с уровнем остеопротегерина. Это предполагает необходимость проведения в дальнейшем более масштабных исследований, включающих большее количество пациентов и анализируемых факторов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2575-2584. doi: 10.1056/NEJMr1511117
- 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
- Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheum.* 2016;28(2):133-139. doi: 10.1097/BOR.0000000000000246
- Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, Dreier R, Echtermeyer F, Nitschke Y, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2694-2703. doi: 10.1002/art.24774
- Hawellek T, Hubert J, Hischke S, Vettorazzi E, Wegscheider K, Bertrand J, et al. Articular cartilage calcification of the humeral head is highly prevalent and associated with osteoarthritis in the general population. *J Orthop Res.* 2016;34:1984-1990. doi: 10.1002/jor.23227
- Ea HK, Uzan B, Rey C, Lioté F. Octacalcium phosphate crystals directly stimulate expression of inducible nitric oxide synthase through p38 and JNK mitogen-activated protein kinases in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R915-R926. doi: 10.1186/ar1763
- Thouverey C, Bechhoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:64-72. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.020
- Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400

9. Zazzeroni L, Faggioli G, Pasquinelli G. Mechanisms of arterial calcification: The role of matrix vesicles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):425-432. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.12.009
10. Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension.* 2010;55(3):579-592. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134205
11. Zhao G, Xu MJ, Zhao MM, Dai XY, Kong W, Wilson GM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting ankylosis protein homolog expression. *Kidney Int.* 2012;82(1):34-44. doi: 10.1038/ki.2012.40
12. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Bettendorf B, Rosenthal AK. The role of ANK in calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):25. doi: 10.1007/s11926-016-0574-z
13. Karaali E, Çiloğlu O, Yücel C, Ekiz T. The relationship between primary knee osteoarthritis and aortic stiffness, distensibility, and valve calcifications: A case-control study. *J Clin Rheumatol.* 2020;10.1097/RHU.0000000000001568. doi: 10.1097/RHU.0000000000001568
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
15. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):243-252. doi: 10.4065/74.3.243
16. Tinggaard AB, de Thurah A, Andersen IT, Riis AH, Therkildsen J, Winther S, et al. Rheumatoid arthritis as a risk factor for coronary artery calcification and obstructive coronary artery disease in patients with chest pain: A registry based cross-sectional study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:679-689. doi: 10.2147/CLEP.S251168
17. Vladimirov S, Kudaeva F, Kudinsky D, Smirnov A, Eliseev M. Radiographic progression of knee osteoarthritis in patients with different clinical types of calcium pyrophosphate deposition disease vs patients with osteoarthritis (preliminary data). *Ann Rheum Dis.* 2017;74:536. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-eular.3781
18. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KF, et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2212-2217. doi: 10.3899/jrheum.090312
19. Hwang IC, Park HE, Kim HL, Kim HM, Park JB, Yoon YE, et al. Systemic inflammation is associated with coronary artery calcification and all-cause mortality in chronic kidney disease. *Circ J.* 2016;80(7):1644-1652. Doi: 10.1253/circj.CJ-15-1224
20. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023-4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212
21. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, Ito K, Hara H, Yamashita T, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn.* 1991;38(5):457-464. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
22. Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, et al. Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *Br J Pharmacol.* 2009;156(8):1267-1278. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00108.x
23. Colak S, Aydoğan BI, Gokcay Canpolat A, Tulunay Kaya C, Sahin M, Corapcioglu D, et al. Is primary hyperparathyroidism a cause of endothelial dysfunction? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):459-465. doi: 10.1111/cen.13418
24. Tschiderer L, Willeit J, Schett G, Kiechl S, Willeit P. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183910. doi: 10.1371/journal.pone.0183910
25. Beyazal MS, Erdoğan T, Devrimsel G, Türkylmaz AK, Cüre MC, Beyazal M, et al. Relationship of osteoprotegerin to pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Z Rheumatol.* 2016;75(7):723-728. doi: 10.1007/s00393-015-1675-1

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

Новикова Д.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

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

Бланк Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

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

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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