

Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, М.Н. Чикина, Е.И. Маркелова, И.Г. Кириллова,
Ю.О. Корсакова, А.А. Кобрисева

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

Northern State Medical University
163069, Russian Federation, Arkhangelsk, Troitsky avenue, 51

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич,
elimax@yandex.ru

Contacts: Maxim Eliseev,
elimax@yandex.ru

Поступила 22.09.2021
Принята 25.10.2021

Одним из факторов прогрессирования атеросклероза при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является эндотелиальная дисфункция, связанная с хроническим микрокристаллическим воспалением.

Цель исследования — оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима — медиа» (ТКИМ) сонных артерий (СА) у пациентов с БДПК, длительно получающих противовоспалительную терапию (колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин).

Материалы и методы. Включено по 26 пациентов старше 18 лет с БДПК и остеоартритом (ОА). Критерии исключения: возраст >65 лет; наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Всем определяли липидный спектр крови, уровень С-реактивного белка (СРБ), антропометрические параметры, проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) СА. Пациенты наблюдались не менее 6 месяцев. На 1-м визите оценивалась ТКИМ СА, далее пациентам с БДПК на усмотрение лечащего врача назначался метотрексат в дозе 15 мг/нед., гидроксихлорохин 200 мг 1 раз в сутки или колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки. Они могли также принимать нестероидные противовоспалительные препараты при наличии болей. Всем пациентам рассчитан индекс SCORE.

Результаты. Исходные значения ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались. ТКИМ >0,9 мм выявлена у 11 из 22 (50%) пациентов с БДПК и у 8 из 19 (42%) пациентов с ОА ($p=0,39$). За время наблюдения отмечалось уменьшение количества пациентов с БДПК, имеющих ТКИМ >0,9 мм, с 50 до 18%. При этом у 8 из них ТКИМ >0,9 мм сочеталась с уровнем СРБ >0,2 мг/л. У 14 из 22 (64%) пациентов с БДПК отмечалось уменьшение, у 2 (9%) — увеличение среднего значения ТКИМ; в 5 случаях оно не изменилось. У 7 из 11 пациентов с БДПК, исходно имевших ТКИМ >0,9 мм, после 6 мес. лечения она была меньше указанного значения, у 5 из них отмечалось снижение сыровоточного уровня СРБ <2 мг/л. У пациентов с БДПК уровень СРБ сыровотки статистически значимо снизился, у пациентов с ОА — не изменился. У 9 из 19 (47%) пациентов с ОА за время наблюдения отмечалось увеличение средних показателей ТКИМ, у остальных они не менялись. Снижение средних показателей ТКИМ отмечалось у 5 из 6 (83%) пациентов, получавших гидроксихлорохин, у 6 из 9 (67%) принимавших колхицин, и у 4 из 7 (57%) на фоне лечения метотрексатом.

Уменьшение начальных признаков атеросклероза, отмечавшееся по данным УЗДГ сонных артерий у пациентов с БДПК, получавших колхицин, метотрексат и гидроксихлорохин, может быть обусловлено влиянием этих препаратов на хроническое воспаление.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистая смертность, толщина комплекса «интима — медиа», противовоспалительная терапия, колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Маркелова ЕИ, Кириллова ИГ, Корсакова ЮО, Кобрисева АА. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):708–714.

THE EFFECT OF THERAPY ON SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND OSTEOARTHRITIS (PILOT STUDY)

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zhelyabina, Maria N. Chikina, Evgenia I. Markelova, Irina G. Kirillova,
Yulia O. Korsakova, Alexandra A. Kobriseva

Endothelial dysfunction associated with chronic microcrystalline inflammation plays a role in the progression of atherosclerosis in calcium pyrophosphate crystal deposition diseases (CPPD).

The aim of the study was to assess the dynamics of the development of atherosclerosis based on changes in the thickness of the intima-media complex (ICIM) of the carotid arteries (CA) in patients with CPPD receiving long-term anti-inflammatory therapy (colchicine, methotrexate, hydroxychloroquine).

Materials and methods. 26 patients with CPPD and 26 patients with osteoarthritis aged over 18 years old were included. Exclusion criteria: age >65 years; presence of cardiovascular diseases. The blood lipid spectrum, hs-CRP level, anthropometric parameters were determined for all, and Doppler ultrasound ultrasonography of the carotid arteries (CA) was performed. Patients were followed up for not <6 months, assessed ICIM CA at 1 visit, then patients with CPPD, at the discretion of the attending physician, were prescribed methotrexate at a dose of 15 mg per week, hydroxychloroquine 200 mg 1 time per day or colchicine 0.5 mg 2 times a day. Patients could take NSAIDs if they were in pain. The SCORE index has been calculated for everyone.

Results. Initially, ICIM values did not differ in patients with CPPD and OA. Initially, ICIM >0.9 mm were detected in 11 of 22 (50%) patients with CPPD and in OA in 8 of 19 (42%) ($p=0.39$). In dynamics, patients with CPPD

revealed a decrease in the number of patients with ICIM > 0.9 mm from 42 to 18%. At the same time, in 8 patients with CPPD, ICIM > 0.9 mm was combined with a CRP level > 0.2 mg/l. Out of 22 patients with CPPD, 14 (64%) patients showed a decrease in the mean values of ICIM, in 2 (9%) patients — an increase, in 5 patients the mean values of ICIM did not change. After 6 months of therapy, out of 11 patients with CPPD with ICIM > 0.9 mm, after 6 months of therapy, in 7 cases there was a decrease in the indicator less than the specified value, in 5 of them a decrease in serum CRP level < 2 mg/l was recorded. In patients with CPPD, the serum CRP level significantly decreased; in patients with OA, it did not change. Out of 19 patients with OA, 9 (47%) patients showed an increase in the mean ICIM over time, while the rest did not change. In those treated with hydroxychloroquine, a decrease in the mean ICIM parameters was observed in 5 out of 6 (83%) patients, colchicine — in 6 out of 9 (67%) patients, methotrexate — in 4 out of 7 (57%) patients.

With CPPD, the result of therapy with colchicine, methotrexate and hydroxychloroquine in relation to the development of the initial signs of atherosclerosis according to Doppler ultrasound ultrasonography of CA can be realized based on the presence of chronic inflammation.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular mortality, intima-media complex thickness, anti-inflammatory therapy, colchicine, methotrexate, hydroxychloroquine

For citation: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Markelova EI, Kirillova IG, Korsakova YuO, Kobrseva AA. The effect of therapy on subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):708–714 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-708-714

Атеросклероз является широко распространенным хроническим заболеванием, которое вносит основной вклад в сердечно-сосудистую смертность, оказывает существенное влияние на качество жизни и приводит к постоянно растущим финансовым издержкам [1, 2]. Лечение и профилактика атеросклероза, включающие отказ от курения, прием гиполипидемических препаратов, оптимальный контроль уровня глюкозы и прием антитромботических средств, снижают частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3], однако этих методов явно не достаточно: смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается очень высокой и занимает ведущее место в структуре общей смертности как в мире, так и в России [4, 5].

Ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза играет связанная с хроническим воспалением эндотелиальная дисфункция [6, 7], которая является независимым предиктором ССЗ [8–10].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ), а также провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1β и ИЛ-6, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий [11]. Более того, благодаря растущему пониманию биологических процессов, лежащих в основе системного сосудистого воспаления, активно рассматриваются возможности лекарственного противодействия его развитию [12].

В этой связи перспективной представляется оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима — медиа» (ТКИМ) сонных артерий (СА) у больных микрокристаллическими артритами, длительно получающих противовоспалительные препараты, в частности — у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК). Особенностью данного заболевания является кристалл-индуцированное воспаление, сопровождающееся активной выработкой ИЛ-1 [13], участвующего в развитии воспаления сосудистой стенки, а также негативное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность [14–16]. В число препаратов, используемых для лечения острого и хронического артрита при БДПК, входят колхицин, метотрексат и гидроксихлорохин. Каждый из них может эффективно подавлять клинические проявления заболевания [17], но не известно, как такая медикаментозная коррекция кристалл-индуцированного воспаления может повлиять на прогрессирование атеросклероза.

Цель данного пилотного исследования — оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима — медиа» сонных

артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, длительно получающих противовоспалительную терапию (колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин).

Материалы и методы

В исследование, выполненное методом «случай — контроль», включались пациенты с БДПК и остеоартритом (ОА), наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумова в 2020 г.

Диагноз БДПК в каждом случае был выставлен на основании критериев McCarty; обязательным было выявление кристаллов пирофосфата кальция с помощью поляризационной микроскопии синовиальной жидкости, полученной при диагностической пункции коленных суставов [18]. Диагноз ОА устанавливался на основании национальных клинических рекомендаций и рекомендаций Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [19, 20]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз БДПК или ОА; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита; наличие ССЗ, онкопатологии (в т. ч. в случае ремиссии менее 5 лет), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенного ранее инфаркта, инсульта или операции по реваскуляризации миокарда; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²; наличие высокого или очень высокого риска по шкале SCORE.

Исследовался липидный спектр крови, высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом определение содержания С-реактивного белка (СРБ), оценивались антропометрические параметры.

Всем пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) СА. Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали ТКИМ > 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлись локальное увеличение ТКИМ СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или увеличение ТКИМ > 1,3 мм [21].

Измерение ТКИМ производили в продольном сечении на дальней стенке общей СА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. В каждой общей СА производили три последовательных измерения прямым и латеральным доступом соответственно; за ТКИМ принимали максимальное из шести значений. Измерение средней ТКИМ осуществляли в автоматическом режиме с помощью встроенного модуля количественной оценки. Максимальную ТКИМ рассчитывали с помощью ручной установки курсоров прибора на границах раздела «просвет – интима – медиа – адвентиция» [22]. Измерения выполнены одним оператором в реальном времени в конечно-диастолическую фазу сердечного цикла. Пациенты наблюдались в течение не менее 6 месяцев. На первом визите оценивалась ТКИМ СА, далее пациентам с БДПК на усмотрение лечащего врача назначался метотрексат в дозе 15 мг/нед., гидроксихлорохин 200 мг 1 раз в сутки или колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки. Как пациенты с БДПК, так и больные ОА могли принимать НПВП при наличии болей. Всем пациентам был рассчитан индекс SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении признака результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 .

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p
Возраст (годы), M±δ	55,5±5,7	54,2±8,4	0,33
Пол (мужчины/женщины), n (%)	6 (23) / 20 (77)	7 (27) / 19 (73)	0,29
Курение, n (%)	4 (15)	5 (19)	0,78
САД (мм рт. ст.), M±δ	138±19	128±18	0,15
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
Ожирение, n (%)	12 (46)	11 (42)	0,78
Наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС (ммоль/л), M±δ	5,3±1,2	5,6±1,5	0,50
ХС>5,0 ммоль/л, n (%)	9 (35)	9 (35)	1,00
ХС ЛПВП (ммоль/л), M±δ	1,8±0,4	1,5±0,5	0,14
ХС ЛПНП (ммоль/л), M±δ	3,0±1,2	3,6±1,2	0,15
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,03
СРБ>2 мг/л, n (%)	9 (41)	6 (27)	0,36
Креатинин (мкмоль/л), M±δ	73,2±17,2	76,4±14,2	0,59
Низкий риск по шкале SCORE, n (%)	14 (54)	10 (38)	0,27
Умеренный риск по шкале SCORE, n (%)	12 (46)	16 (62)	0,27
Средняя ТКИМ справа (мм), M±δ	0,676±0,157	0,677±0,159	0,71
Средняя ТКИМ слева (мм), M±δ	0,674±0,169	0,688±0,156	0,34
Максимальная ТКИМ справа (мм), M±δ	0,757±0,214	0,692±0,168	0,002
Максимальная ТКИМ слева (мм), M±δ	0,743±0,176	0,698±0,154	0,001
Принимали метотрексат, n (%)	7 (27)	–	–
Принимали колхицин, n (%)	9 (35)	–	–
Принимали гидроксихлорохин, n (%)	6 (23)	–	–
Принимали НПВП, n (%)	20 (77)	18 (69)	0,53

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ОА – остеоартрит; САД – систолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Сравнение трех и более независимых групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу – Уоллису (Н-тест). Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование включены 52 пациента: 26 пациентов с БДПК и 26 пациентов с ОА. Медиана длительности наблюдения составила 1,31 [0,80; 1,76] года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным исходным характеристикам (табл. 1).

За время наблюдения из исследования выбыло 11 пациентов: 4 с БДПК и 7 с ОА, – все они были живы на момент второго визита, однако не явились на обследование. Таким образом, завершили исследование 22 пациента с БДПК (5 мужчин и 17 женщин) и 19 – с ОА (4 мужчины и 15 женщин). Динамика ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА представлена в таблице 2. Исходные значения ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались.

Исходно частота начальных признаков атеросклероза (ТКИМ>0,9 мм) при БДПК и ОА была сопоставима, и они были выявлены соответственно у 11 из 22 (50%) и 8 из 19 (42%) пациентов ($p=0,39$).

При повторном исследовании отмечалось уменьшение количества пациентов с БДПК, имеющих ТКИМ>0,9 мм (субклинический атеросклероз), с 50 до 18%. При этом у 8 пациентов данной группы ТКИМ>0,9 мм исходно сочеталась с повышенным сывороточным уровнем СРБ. У 14 из 22 (64%) пациентов с БДПК отмечалось снижение средних показателей ТКИМ, у 2 (9%) они увеличились и у 6 существенно не изменились. У 7 из 11 пациентов с БДПК,

Таблица 2. Динамика показателей ТКИМ и СРБ у пациентов с БДПК и ОА

Показатели	БДПК исходно (n=22)	БДПК в динамике (n=22)	p	ОА исходно (n=19)	ОА в динамике (n=19)	p
Средняя ТКИМ справа (мм), М±δ	0,68±0,123	0,674±0,174	0,09	0,68±0,122	0,688±0,162	0,423
Средняя ТКИМ слева (мм), М±δ	0,67±0,223	0,674±0,112	0,16	0,69±0,153	0,689±0,111	0,16
Максимальная ТКИМ справа (мм), М±δ	0,76±0,172	0,72±0,245	0,016	0,69±0,164	0,683±0,111	0,079
Максимальная ТКИМ слева (мм), М±δ	0,74±0,173	0,721±0,142	0,081	0,69±0,129	0,691±0,127	0,267
ТКИМ>0,9 мм, n (%)	11 (50)	4 (18)	0,07	8 (42)	6 (32)	0,791
СРБ>2 мг/л + ТКИМ>0,9 мм, n (%)	8 (36)	2 (9)	0,031	1 (4)	3 (16)	0,164
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,02 [0,69; 6,4]	1,71 [0,78; 2,25]	0,043	2,13 [0,22; 2,8]	3,06 [0,39; 6,38]	0,627
СРБ>2 мг/л, n (%)	9 (41)	2 (9)	0,015	6 (27,3)	7 (36,8)	0,31

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ОА – остеоартрит; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Динамика ТКИМ и СРБ у пациентов с БДПК в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Метотрексат (n=7)		Колхицин (n=9)		Гидроксихлорохин (n=6)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
СРБ>2 мг/л, n (%)	2 (29)	0	4 (44)	1 (11)	3 (50)	1 (17)
Средняя ТКИМ справа (мм), М±δ	0,631±0,115	0,557±0,145	0,717±0,126	0,656±0,114	0,660±0,111	0,694±0,101
Средняя ТКИМ слева (мм), М±δ	0,611±0,022	0,575±0,119	0,733±0,110	0,750±0,146	0,658±0,148	0,571±0,126
Максимальная ТКИМ справа (мм), М±δ	0,658±0,124	0,592±0,117	0,756±0,119	0,734±0,147	0,737±0,144	0,721±0,112
Максимальная ТКИМ слева (мм), М±δ	0,670±0,110	0,634±0,114	0,780±0,116	0,774±0,118	0,691±0,111	0,690±0,109
ТКИМ>0,9 мм, n (%)	3 (43)	1 (14)	5 (56)	2 (22)	3 (50)	1 (17)
СРБ>2 мг/л + ТКИМ>0,9 мм, n (%)	2 (28)	0	3 (33)	1 (11)	3 (50)	1 (17)

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»

исходно имевших максимальную ТКИМ>0,9 мм, после 6 месяцев терапии она была меньше указанного значения, у 5 из них регистрировалось снижение сыровоточного уровня СРБ <2 мг/л. Кроме того, у пациентов с БДПК уровень СРБ сыворотки статистически значимо снизился, тогда как при ОА он существенно не изменился. У 9 из 19 (47%) пациентов с ОА отмечалось увеличение средних показателей ТКИМ, а их снижение не отмечено ни в одном случае. Динамика показателей ТКИМ у пациентов с БДПК, получавших различные противовоспалительные препараты, представлена в таблице 3.

Снижение средних показателей ТКИМ отмечалось у 5 из 6 (83%) пациентов, получавших гидроксихлорохин, у 6 из 9 (67%) пациентов, принимавших колхицин, и в 4 из 7 (57%) случаев на фоне лечения метотрексатом.

Обсуждение

Из-за значительной распространенности и социально-экономических причин первичная профилактика атеросклероза и его факторов риска является важнейшей составляющей современной медицины. Хотя процесс атерогенеза связан с депонированием холестерина (ХС) в сосудистой стенке, считается, что в его основе лежит воспаление, а определяющую роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения играет иммунная система. Поэтому коррекция воспалительного процесса с целью предотвращения его дезадаптивного влияния представляется важнейшей нерешенной клинической задачей [12]. Наряду с уровнями ХС липопротеинов низкой или высокой плотности индикатором интенсивности воспаления и фактором риска ассоциированных с атеросклерозом ССЗ является СРБ, и именно этот маркер чаще всего используется в исследованиях новых терапевтических подходов [11]. Так, клинически важным следствием гиперхолестеринемии является образование внутриклеточных микрокристаллов ХС, которые активируют NLRP3 инфламмасому,

что способствует выработке провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1β [23]. В данном случае он является основным цитокином воспаления, который усиливает экспрессию многих других провоспалительных факторов, а также СРБ [24]. Аналогичным образом происходит активация NLRP3 инфламмасы под действием других органических кристаллов, моноурата натрия (при подагре) и пирофосфата кальция (при БДПК), что также приводит к гиперпродукции ИЛ-1β [25]. Выраженность микрокристаллического воспаления является одной из основных причин сердечно-сосудистой смерти у пациентов с подагрой [26, 27], и, согласно результатам отдельных исследований, длительная противовоспалительная терапия колхицином, назначаемая больным подагрой, может существенно снизить вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта и транзиторной ишемической атаки [28]. В отличие от подагры, исследований, направленных на изучение роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с БДПК до настоящего времени не проводилось. Лекарственная терапия при БДПК также мало изучена, и выбор конкретного препарата остается на усмотрение врача [17].

В данном пилотном исследовании в качестве основного признака субклинического атеросклероза нами было выбрано утолщение стенки СА, поскольку риск развития инфарктов и инсультов можно прогнозировать по результату определения ТКИМ, в том числе у бессимптомных пациентов [29], а также с учетом доступности и неинвазивности метода. Кроме того, есть данные о том, что увеличение ТКИМ прямо коррелирует с сыровоточным уровнем СРБ [30, 31], повышение которого нередко встречается у пациентов с БДПК [32].

В настоящее время значительное внимание уделяется исследованиям различных, в том числе давно известных, препаратов, противовоспалительные эффекты которых могут препятствовать развитию атеросклеротического процесса. Среди таких препаратов – метотрексат,

колхицин и гидроксихлорохин, — и все они используются для лечения пациентов с БДПК [33]. Учитывая отсутствие четких рекомендаций по выбору конкретного препарата у пациентов с БДПК, решение принималось индивидуально и согласовывалось с пациентом.

На фоне такой терапии при БДПК отмечалось снижение как средних значений ТКИМ, так и числа больных с высокими значениями ТКИМ ($>0,9$ мм), причем в большинстве случаев эта динамика сопровождалась снижением сывороточной концентрации СРБ ниже порогового уровня ($<2,0$ мг/л), ассоциирующегося с прогрессированием атеросклероза [12]. В то же время у пациентов с ОА ТКИМ и содержание СРБ существенно не менялись. В этом отношении показательны данные исследования CANTOS. В него включались только пациенты с концентрацией СРБ ≥ 2 мг/л, которым назначался ингибитор ИЛ-1 β канакинумаб. Его применение ассоциировалось с существенно меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, чем в группе плацебо, и снижением уровня СРБ на 26–41% в зависимости от дозы [34]. При этом канакинумаб не влиял на уровень ХС, его фракций и величину АД.

Несмотря на небольшое число пациентов с БДПК, принимавших каждый из перечисленных препаратов, мы сочли возможным рассмотреть динамику исследуемых показателей отдельно для каждого из них. Наиболее часто использовался колхицин, который получали 9 пациентов, закончивших исследование; у 6 из них исходно высокие значения ТКИМ уменьшились. По данным М. Yang и соавт. [35], колхицин может оказывать защитное действие на эндотелиальные клетки, увеличивая их жизнеспособность, снижая экспрессию белков, связанных с NLRP3 инфламмосомой, включая ИЛ-1 β и ИЛ-18, и подавляя пироптоз эндотелиальных клеток, вызванный кристаллами. I. Sarı и соавт. [36] оценивали ТКИМ общей СА у 61 пациента со средиземноморской лихорадкой, которая, как и БДПК, относится к числу аутовоспалительных заболеваний. Авторы не выявили существенных различий средних значений ТКИМ у пациентов, регулярно получающих колхицин, и лиц контрольной группы, не имевших нарушений углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ). Максимально близким к нашему было недавнее исследование E. Yılmaz и соавт. [37], в котором было показано, что ТКИМ у пациентов с подагрой, имевших высокий сердечно-сосудистый риск и получавших колхицин, была статистически значимо меньше, чем у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без подагры и не принимавших колхицин. Наконец, бенефисом колхицина следует считать результаты исследования COLCOT, в которое были включены 4 745 пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда: в группе принимавших препарат сердечно-сосудистая смертность была ниже на 33%, чем у не принимавших (отношение рисков — 0,77 (95%-й доверительный интервал: 0,61–0,96); $p=0,02$) [38].

Не менее впечатляющими были результаты применения нами метотрексата. Данные о клинической эффективности препарата при БДПК противоречивы, однако, по некоторым данным, он может эффективно предотвращать обострение артрита при неэффективности колхицина [39]. В отличие от колхицина, метотрексат в низких дозах, по данным наиболее крупного исследования по изучению его влияния на сердечно-сосудистый риск, не является эффективным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [40]. Однако следует отметить,

что исходный сывороточный уровень изучавшихся цитокинов (СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6) в данном исследовании был низок, что может отчасти объяснить и отсутствие влияния метотрексата на их концентрацию. В то же время у больных ревматоидным артритом (РА) возникновение сердечно-сосудистых проблем во многом связано с хроническим воспалением, и широкое применение метотрексата при данном заболевании обеспечивает как эффективный контроль воспалительной активности, так и снижение сердечно-сосудистой и общей смертности [41]. У пациентов с РА средние значения ТКИМ выше, чем у здоровых лиц, а на фоне лечения метотрексатом они статистически значимо ниже, чем у больных, которые его не получают ($0,644 \pm 0,136$ и $0,767 \pm 0,233$ мм соответственно; $p<0,05$) [42]. К аналогичным выводам пришли также M.R.C. Pinto и соавт., показавшие, что использование метотрексата связано с уменьшением ТКИМ [43].

Наконец, терапия гидроксихлорохином также способствовала снижению средних значений ТКИМ, причём у 5 из 6 пациентов с БДПК, получавших препарат. Данный результат также имеет теоретические предпосылки, принимая во внимание наличие у гидроксихлорохина плеiotропных эффектов, включая благоприятное влияние на метаболические процессы, в том числе нарушения углеводного и липидного обмена, антиоксидантное и антитромботическое действие [44, 45], а также успешный опыт его применения у пациентов с РА, заключающийся в улучшении эндотелиальной функции [46].

Таким образом, можно предположить, что при БДПК влияние колхицина, метотрексата и гидроксихлорохина на развитие и прогрессирование атеросклероза может быть обусловлено их воздействием на хроническое воспаление, что подтверждается исходно большим уровнем СРБ у пациентов с БДПК в сравнении с таковым при ОА и его снижением в результате лечения у пациентов с БДПК, причём независимо от применяемого препарата. Несмотря на наличие серьёзных ограничений нашей работы (малое число пациентов в группах, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля), следует констатировать, что полученные данные позволяют рассматривать возможность более широкого применения противовоспалительных препаратов при БДПК не только исходя из клинической потребности (наличия хронического артрита и приступов острого артрита), но и, возможно, с целью благоприятного влияния на риск развития ассоциированных с атеросклерозом ССЗ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках прикладного научно-го исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№ 2020-397-007).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
2. Шаповал ИИ (ред.). Здоровоохранение в России 2019: Статистический сборник. Москва:Росстат;2019. [Shapoval IN (ed.). Healthcare in Russia 2019: Statistical collection]. Moscow:Rosstat;2019 (In Russ.).]
3. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;11;128(12):1868–1884. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318258
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
5. Суринов АЕ (ред.). Российский статистический ежегодник 2017: Статистический сборник. Москва:Росстат;2017. [Surinov AE (ed.) Russian statistical yearbook 2017: Statistical collection]. Moscow:Rosstat;2017 (In Russ.).]
6. López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González-Fernández F, Casado S. Endothelial dysfunction: A global response. *Revista Espanola de Cardiologia*. 1998;51(Suppl 6):18–22.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353
8. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomas JP, et al. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2003;56(6):546–554. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76915-2
9. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, Ruiz S, Megías A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2006;24(8):1581–1588. doi: 10.1097/01.hjh.0000239294.17636.27
10. Neunteufl T, Katzschlager R, Hassan A, Klačar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):111–118. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06018-2
11. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
12. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
13. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. doi: 10.1038/nature04516
14. Hemenway G, Frishman WH. Therapeutic implications of NLRP3-mediated inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev*. 2021;2. doi: 10.1097/CRD.0000000000000391
15. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 4):19–27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
17. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746–752. [Vladimirov SA, Eliseev MS. A modern strategy for the treatment of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746–752 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
18. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563–570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
19. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2011. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2011 (In Russ.)].
20. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–489. doi: 10.1136/ard.2009.113100
21. Комитет экспертов РК. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 Прил 2):1–64. [Committee of experts of the Russian Cardiological Society. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 Suppl 2):1–64 (In Russ.)].
22. Балахонova ТВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса «интима-медиа» артериальной стенки. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57–63. [Balakhonova TV, Tripoten MI, Pogorelova OA. Ultrasound methods for assessing the thickness of the intima-media complex of the arterial wall. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57–63 (In Russ.)].
23. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. [Nasonov EL, Eliseev MS. The 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
24. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
25. Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritiden [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1055–1060. doi: 10.1055/a-0857-0916
26. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. 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
27. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты проспективного 7-летнего исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for the development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a prospective 7-year study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10–19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19
28. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. 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(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
29. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke

- and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-1437. doi: 10.1161/01.cir.96.5.1432
30. Klop B, van de Geijn GJ, Bovenberg SA, van der Meulen N, Elte JW, Birnie E, et al. Erythrocyte-bound apolipoprotein B in relation to atherosclerosis, serum lipids and ABO blood group. *PLoS One*. 2013;8(9):e75573. doi: 10.1371/journal.pone.0075573
 31. Osorio JM, Ferreyra C, Pérez A, Moreno JM, Osuna A. Prediabetic states, subclinical atheromatosis, and oxidative stress in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2148-2150. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.002
 32. 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. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Risk factors for cardiovascular diseases 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
 33. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
 34. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2392-2401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
 35. Yang M, Lv H, Liu Q, Zhang L, Zhang R, Huang X, et al. Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9173530. doi: 10.1155/2020/9173530
 36. Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik M, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1467-1473. doi: 10.1007/s10067-006-0529-2
 37. Yilmaz E, Akay KH. The efficacy of colchicine on carotid intima-media thickness: A prospective comparative study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105580. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105580
 38. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, 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
 39. Елисеев МС, Владимиров СФ, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196-201. [Eliseev MS, Vladimirov SF, Nasonov EL. The 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
 40. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al.; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798
 41. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: Новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2012;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 42. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. 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
 43. Pinto MRC, Kakehasi AM, Souza AJ, Tavares WC Jr, Rocha MA, Trant CGMC, et al. Methotrexate use, not interleukin 33, is associated with lower carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):15. doi: 10.1186/s42358-019-0060-1
 44. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):264-272. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001
 45. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-269. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y
 46. Hidayat R, Isbagio H, Alwi I, Soewondo P, Setiabudy R, Jusman S, et al. The effect of hydroxychloroquine on endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomized clinical trial. *Int J Clin Rheumatol*. 2019;14(2):59-64.

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

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

Чикина М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Корсакова Ю.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Кобрицева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3498-7942>