

Распространенность субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование)

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

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

До настоящего времени не проводилось исследований субклинического атеросклероза при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), а при остеоартрите (ОА) такие работы единичны.

Цель исследования — оценка распространенности субклинического атеросклероза сонных артерий (СА) у пациентов с БДПК и ОА. **Пациенты и методы.** В исследование методом случай-контроль было включено по 26 пациентов с БДПК и ОА. Диагноз БДПК устанавливали на основании критериев D.J. McCarty, диагноз ОА — на основании национальных клинических рекомендаций. Фиксировали данные о курении, уровне артериального давления. Определяли липидный спектр крови, сывороточные уровни глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, СРБ. Диагностика ожирения осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Всем пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) СА. Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) >0,9 мм. У всех пациентов рассчитан индекс SCORE.

Результаты и обсуждение. Медиана сывороточного уровня СРБ была сопоставима при БДПК и ОА. Уровень СРБ >5 мг/л выявлен у 8 пациентов с БДПК и у 3 с ОА ($p=0,09$). Начальные признаки атеросклероза имелись у 11 (42%) больных с БДПК и у 8 (31%) с ОА ($p=0,39$). При БДПК увеличение ТКИМ ассоциировалось с уровнем СРБ ≥ 5 мг/л в 19% случаях, а при ОА — в 12,5% ($p=0,08$). Увеличения ТКИМ >1,3 мм у пациентов обеих групп не обнаружено.

Заключение. У больных БДПК и ОА часто выявляется субклинический атеросклероз по данным УЗДГ СА. Раннее обнаружение неосложненного субклинического атеросклероза при БДПК и ОА необходимо для своевременного начала лечения, направленного на предотвращение прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; остеоартрит; субклинический атеросклероз; факторы риска; ультразвуковая доплерография сонных артерий.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Новикова АМ и др. Распространенность субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование). Современная ревматология. 2021;15(5):33–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-33-38

The prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study)

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Novikova A.M., Chikina M.N., Markelova E.I., Kirillova I.G., Korsakova Yu.O., Kobriseva A.A.

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

To this date there have been no studies of subclinical atherosclerosis in the patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD); in osteoarthritis (OA) such works are rare.

Objective: to assess the prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries (CA) in patients with CPPD and OA.

Patients and methods. The case-control study included 26 patients with CPPD and OA. The diagnosis of CPPD was based on the criteria of D.J. McCarty, diagnosis of OA was based on national clinical practice guidelines. We recorded data on smoking, blood pressure level. Assessed blood lipid spectrum, serum levels of glucose, creatinine, uric acid, CRP. Obesity was diagnosed in accordance with the WHO recommendations. All patients underwent CA Doppler ultrasonography (DUS). An increase in intima-media thickness (IMT) >0.9 mm was considered a manifestation of subclinical atherosclerosis. The SCORE index was calculated for all patients.

Results and discussion. The median serum CRP level was comparable in CPPD and OA. The CRP level >5 mg/L was detected in 8 patients with CPPD and in 3 patients with OA ($p=0.09$). Initial signs of atherosclerosis were present in 11 (42%) patients with CPPD and in 8 (31%) patients with OA ($p=0.39$). In CPPD, an increase in IMT was associated with a CRP level of ≥ 5 mg/L in 19% of cases, and in OA — in 12.5% ($p=0.08$). An increase in IMT >1.3 mm was not found in patients of both groups.

Conclusion. In patients with CPPD and OA, subclinical atherosclerosis is often present according to the CA ultrasound. Early detection of uncomplicated subclinical atherosclerosis in CPPD and OA is necessary for timely initiation of treatment aimed to prevent the progression of atherosclerosis and the development of cardiovascular diseases.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; osteoarthritis; subclinical atherosclerosis; risk factors; Doppler ultrasonography of the carotid arteries.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Novikova AM, et al. The prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):33–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-33-38

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре общей смертности как в России, так и во всем мире [1]. Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, которое является основной причиной большинства сердечно-сосудистых событий и 50% смертности в мире [2].

В настоящее время рекомендуется максимальная коррекция традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с различными заболеваниями, в том числе ревматическими (РЗ) [3–5]. В то же время изучение подобных ассоциаций при многих заболеваниях, например при остеоартрите (ОА), затруднено из-за необходимости учитывать большое число сопутствующих нетрадиционных факторов риска субклинического атеросклероза [6]. Есть данные о более высокой вероятности развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) по сравнению с общей популяцией [7], что может быть связано как со значительной распространенностью традиционных факторов риска у этих больных, так и с наличием хронического микрокристаллического воспаления, коморбидных заболеваний (например, гиперпаратиреоза) и обменных нарушений [8]. Может иметь значение иммунный воспалительный процесс, характеризующийся последовательной активацией кристаллами пирофосфата кальция (ПФК) toll-like-рецепторов, инфламмосомы NALP3, каспазы 1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина (ИЛ) 1 β и предопределяющий возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также способно влиять на риск развития и прогрессирование атеросклероза [9].

Пациенты с ОА тоже имеют более высокие риск ССЗ и сердечно-сосудистую смертность, чем в популяции [10]. Взаимосвязь ОА с риском ССЗ неоднозначна, среди возможных патофизиологических механизмов, объединяющих данные заболевания, рассматривалась высокая вероятность наличия системного воспаления при ОА [11].

В последние годы опубликованы данные проспективных исследований, в которых сообщалось о связи между атеросклерозом и ОА [12]. Тем не менее изучения субклинического атеросклероза при БДПК не проводилось, а при ОА такие работы единичны [13].

В отличие от ОА, при БДПК обсуждается существование связи между процессами патологической кальцификации хряща и артерий [14]. Это может являться возможной причиной микрокристаллического воспаления в сосудистой стенке, однако неясно, насколько эти процессы реализуются у пациентов с БДПК.

Цель исследования – сравнительная оценка распространенности субклинического атеросклероза у пациентов с БДПК и ОА.

Пациенты и методы. Представлены данные работы, в которой изучается риск ССЗ у больных с БДПК. В исследование, выполненное методом случай-контроль, было включено по 26 пациентов с БДПК и ОА, сопоставимых по возрасту и полу, находившихся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Диагноз БДПК устанавливали на основании критериев D.J. McCarty и обязательного выявления с помощью поляризационной микроскопии кристаллов ПФК в синовиальной жидкости, полученной при диагностической пункции коленных суставов [15]. При диагностике ОА руководствовались национальными клиническими рекомендациями [16] и рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [17].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет; верифицированный диагноз БДПК или ОА; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: неподписанное информированное согласие; возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого РЗ, протекающего с симптомами артрита; онкологические заболевания (в том числе в случае ремиссии менее 5 лет); сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца (ИБС); перенесенные ранее инфаркт, инсульт или операция по реваскуляризации миокарда; расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м²; наличие высокого риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – Национальный калиброванный индекс систематической оценки коронарного риска).

При опросе у всех пациентов фиксировали данные о курении, измеряли уровень артериального давления (АД). Определяли липидный спектр крови, сывороточные уровни глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, содержание СРБ (с использованием высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода).

Оценивали следующие антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ, в кг/м²) по формуле Кетле: отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат. Диагностику ожирения и определение его степени осуществляли с помощью ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ: ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² – нормальная, от 25 до 29,9 кг/м² – избыточная масса тела, >30 кг/м² – ожирение [18]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при ОТ \geq 94 см у мужчин и \geq 80 см у женщин [19].

Таблица 1. Характеристика пациентов с БДПК и ОА
Table 1. Characteristics of patients with CPPD and OA

Параметр	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p-value
Возраст, годы, M±SD	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±SD	138±19	128±18	0,15
АГ, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,01±6,8	29,12±4,9	0,95
ИМТ, n (%): >25 кг/м ²	12 (46)	13 (50)	0,92
>30 кг/м ²	12 (46)	11 (42)	0,78
АО, n (%)	22 (85)	23 (88)	0,68
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС, ммоль/л, M±SD	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±SD	1,8±0,4	1,5±0,5	0,14
ХС ЛПНП, ммоль/л M±SD	3,0±1,2	3,6±1,2	0,15
СРБ, мг/л, Ме [25-й, 75-й перцентили]	1,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,73
СРБ >5 мг/л, n (%)	8 (31)	3 (12)	0,32
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	73,2±17,2	76,4±14,2	0,59
Индекс SCORE, %, Ме [25-й, 75-й перцентили]	0,98 [0,32; 1,32]	2,03 [0,8; 3,1]	0,02

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ХС – холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Всем пациентам была выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий (СА). Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) >0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлось локальное увеличение ТКИМ СА >50% по сравнению с окружающими участками или увеличение ТКИМ >1,3 мм [20].

У всех пациентов рассчитывали индекс SCORE (в %), а также вероятность смертельного исхода в ближайшие 10 лет. Значение <1% считается низким риском, 1–5% – умеренным, 5–10% – высоким и >10% – очень высоким. У лиц моложе 40 лет определяли относительный суммарный риск ССЗ. Для расчета SCORE использовали версию шкал для стран с высоким риском ССЗ; анализировали связь между этим показателем и клинико-серологическими данными пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-го; 75-го перцентили]). Для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи двух признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения частот качественных

признаков в несвязанных группах применяли критерий χ^2 . Сравнение трех и более независимых групп выполняли с помощью метода ANOVA по Краскелу–Уоллису (H-тест). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, пациенты двух групп были полностью сопоставимы по представленным параметрам. Так, пациенты с БДПК и ОА имели сравнимый уровень СРБ, медиана которого составила 1,08 [0,36; 3,9] и 1,04 [0,26; 3,0] мг/л соответственно, хотя при БДПК уровень СРБ >5 мг/л был зарегистрирован у 8 (30,8%) пациентов, а при ОА только у 3 (11,5%) ($p=0,09$). Единственным отличием был индекс SCORE, медиана которого была больше у пациентов с ОА (2,03 [0,8; 3,1]), чем у пациентов с БДПК (0,98 [0,32; 1,32]), $p=0,02$.

До проведения УЗДГ СА пациенты с БДПК и ОА были стратифицированы по шкале SCORE, результаты отражены в табл. 2. В исследование не включали пациентов с высоким и очень высоким значением SCORE. Соотношение пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE в двух группах было сопоставимым.

При скрининговом обследовании различий в средних и максимальных значениях ТКИМ между группами не выявлено. Медиана средней и максимальной ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА представлена в табл. 3.

По частоте обнаружения начальных признаков атеросклероза (ТКИМ $>0,9$ мм) группы также статистически значимо не различались: при БДПК они имелись у 11 (42%) больных, при ОА – у 8 (31%), $p=0,39$. Кроме того, при БДПК увеличение ТКИМ ассоциировалось с повышением уровня СРБ ≥ 5 мг/л в 5 (19%) из 11 случаев, а при ОА – в 1 (12,5%) из 8 ($p=0,08$). Атеросклеротические бляшки (ТКИМ $>1,3$ мм) у пациентов обеих групп отсутствовали.

Обсуждение. Атеросклероз – прогрессирующий процесс, который имеет длительную латентную фазу. С развитием технологий визуализации стало возможным выявлять его субклинические признаки. В то же время у лиц без традиционных факторов риска и клинически выраженных ССЗ отмечена высокая распространенность субклинического атеросклероза в виде увеличения ТКИМ [21].

За несколько последних десятилетий во многих исследованиях установлена прямая связь между увеличением ТКИМ и повышенным риском ССЗ. Доказано, что увеличение ТКИМ СА является независимым предиктором ИБС и инсульта [22, 23].

Полученные ранее результаты свидетельствуют о том, что медиана ТКИМ при БДПК и ОА сопоставима с популяционными данными [24]. Хотя в наше исследование включены пациенты с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, увеличение ТКИМ $>0,9$ мм было выявлено в 42 и 31% случаев при БДПК и ОА соответственно ($p=0,39$).

Шкала кардиоваскулярного риска SCORE, наиболее часто используемая в клинической практике, не учитывает ряд факторов риска, например наличие ожирения, в связи с чем реально существующий кардиоваскулярный риск может быть занижен. Возможно поэтому было предложено добавлять измерение ТКИМ СА к известным факторам риска ССЗ для улучшения его прогнозирования [25].

Как показывают ранее полученные нами данные, более половины (55%) пациентов с БДПК имели высокий или очень высокий риск ССЗ [7]. Основными причинами стратификации пациентов в группы очень высокого и высокого риска ССЗ были возраст, курение (треть пациентов), наличие сопутствующих ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек [7]. Сердечно-сосудистый риск у бессимптомных лиц оценивается с учетом традиционных факторов риска, которые определяют развитие и прогрессирование ССЗ [26].

По данным когортного исследования L. Fernandez-Fríguez и соавт. [21], среди факторов риска ССЗ наиболее часто выявлялись повышение уровня ХС >5 ммоль/л (у 35% пациентов и с БДПК, и с ОА) и АО (у 85 и 88% пациентов с БДПК и ОА соответственно). Важно отметить, что дислипидемия и ожирение играют ключевую роль в атерогенезе [27]. В нашем исследовании частота традиционных факторов риска, в частности курения и АГ, была сопоставима в обеих группах пациентов.

Таблица 2. Результаты стратификации пациентов с БДПК и ОА по шкале SCORE, n (%)
Table 2. Results of stratification of patients with CPPD and OA on the SCORE scale, n (%)

Риск	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p
Низкий	14 (54)	10 (38)	0,27
Умеренный	12 (46)	16 (62)	

Таблица 3. Медиана средней и максимальной ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА
Table 3. Median of mean and maximum IMT in patients with CPPD and OA

Медиана	БДПК	ОА	p
Средняя ТКИМ, мм:			
левая СА	0,74 [0,60; 0,92]	0,69 [0,57; 0,85]	0,48
правая СА	0,76 [0,59; 1]	0,69 [0,58; 0,90]	0,09
Максимальная ТКИМ, мм:			
левая СА	0,67 [0,56; 0,77]	0,69 [0,54; 0,83]	0,86
правая СА	0,68 [0,59; 0,78]	0,68 [0,56; 0,85]	0,15

Кроме факторов риска, весомый вклад в развитие атеросклероза и ССЗ вносит воспаление. Так, F. Perez-Ruiz и соавт. [28] установили, что при подагре тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ оказывали более сильное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность, чем традиционные факторы риска. Не исключено, что подобный механизм может быть реализован и при БДПК, поскольку основой обоих заболеваний является кристалл-индуцированное воспаление. В отличие от предыдущих исследований, в нашу работу были включены менее тяжелые пациенты, однако уровень СРБ >5 мг/л был выявлен не только у 31% пациентов с БДПК, но и у 12% больных ОА ($p=0,32$). При этом в 19% случаев при БДПК и 12,5% при ОА увеличение ТКИМ ассоциировалось с уровнем СРБ ≥ 5 мг/л ($p=0,08$).

По данным метаанализа S. Mathieu и соавт. [29], у пациентов с ОА было значительно повышено содержание маркеров субклинического атеросклероза, тогда как уровень СРБ соответствовал более низкому системному воспалению, чем при других РЗ. При этом частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась. Можно предположить, что даже минимально выраженного системного воспаления достаточно для увеличения риска развития ССЗ.

Выявление ранних признаков сосудистой патологии у бессимптомных лиц является ключевым этапом формирования индивидуальной профилактической программы [30].

Заключение. Таким образом, учитывая высокую частоту обнаружения начальных признаков атеросклероза у пациентов с БДПК и ОА при УЗДГ СА, представляется целесообразным широкое использование этого метода для диагностики неосложненного субклинического атеросклероза при данных заболеваниях. Это позволит своевременно начинать медикаментозную терапию, направленную на замедление прогрессирования атеросклероза и, следовательно, уменьшение вероятности развития ССЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41. doi:10.1038/35025203.
3. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1473-82. doi:10.1093/rheumatology/kei012.
4. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. doi:10.1186/ar2383.
5. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
6. Bierma-Zeinstra SMA, Waarsing JH. The role of atherosclerosis in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(5):613-33. doi:10.1016/j.berh.2018.08.006.
7. 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):545-52. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):545-52. (In Russ.)].
8. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512-9. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with microcrystalline arthritis and rheumatoid arthritis using the АТР III and Reynolds Risk Score scales. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):512-9. (In Russ.)].
9. 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):229-38. doi:10.1007/s00296-008-0710-9.
10. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi:10.1177/2047487315610663.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21. doi:10.1016/j.joca.2012.11.012.
12. Hoeven TA, Leening MJ, Bindels PJ, et al. Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):752-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204388.
13. Loef M, van der Geest RJ, Lamb HJ, et al. Mediation of the association between obesity and osteoarthritis by blood pressure, vessel wall stiffness and subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3268-77. doi: 10.1093/rheumatology/keaa778.
14. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1997-2002. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203400.
15. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961 Dec;12:263-4.
16. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 340 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 340 p.].
17. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
18. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894(i-xii):1-253.
19. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296.
20. Комитет экспертов РКО. 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. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2):1-64. (In Russ.)].
21. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
22. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):182-5. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196980
23. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Dec 15;13:46. doi: 10.1186/s12947-015-0041-4.
24. Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубачева ИА. Процентильное распределение толщины комплекса «интима-медиа» в общей популяции трудоспособного возраста. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):145-51. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Percentile distribution of the thickness of the «intima-media» complex in the general population of working age. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2019;34(1):145-51. (In Russ.)].
25. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1489-99. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.034.
26. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi:10.1001/jama.290.7.898.
27. Kwon GP, Schroeder JL, Amar MJ, et al. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation*. 2008;117(22):2919-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.754614.
28. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202421.
29. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-84. doi:10.1016/j.jbspin.2019.06.013.
30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2021/27.08.2021/5.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» №AAAA-A19-119021190150-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>
Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>
Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Маркелова Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>
Кириллова И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>.
Корсакова Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>.
Кобрисева А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3498-7942>