

Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С.¹, Черёмушкина Е.В.¹, Желябина О.В.¹, Чикина М.Н.¹,
Капитонова А.А.¹, Новикова А.А.², Маркелова Е.И.³, Лиля А.М.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Клинический госпиталь «Лапино», ООО «ХАВЕН», Московская область; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва;

⁴Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 143081, Московская область, Одинцовский район, дер. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Предполагается, что противовоспалительная терапия, в частности прием колхицина (КОЛХ), влияет на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК).

Цель исследования — изучить влияние противовоспалительной терапии колхицином (КОЛХ), гидроксихлорохином (ГКХ) и метотрексатом (МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК.

Пациенты и методы. В исследование включено 305 пациентов с БДПК, большинство (62,30%) из которых составляли женщины. Средний период наблюдения — $3,9 \pm 2,7$ года. Были рассмотрены факторы, влияющие на сердечно-сосудистый исход: пол; возраст; курение; прием алкоголя >20 условных доз в неделю; артериальная гипертензия; наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, острой недостаточности мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности >III стадии по NYHA, а также сахарного диабета (СД) 2-го типа; индекс массы тела >25 кг/м² и >30 кг/м²; уровень холестерина (ХС) >5,1 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; уровень мочевой кислоты сыворотки крови >360 мкмоль/л; гиперкальциемия (уровень кальция сыворотки >2,62 ммоль/л); уровень СРБ >2 мг/л; наличие гиперпаратиреоза (уровень паратгормона >65 пг/мл); фенотипы БДПК (бессимптомный, остеоартрит с кристаллами пирофосфата кальция, хронический артрит, острый артрит); прием КОЛХ, ГКХ, МТ, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Результаты и обсуждение. Под динамическим наблюдением находились 264 пациента. Любые из исследуемых сердечно-сосудистых событий были зарегистрированы у 79 (29,9%) пациентов. За время наблюдения умерли 46 (17,4%) пациентов, в 76,1% случаев причиной смерти были ССЗ. Смерть по другим причинам констатирована у 11 (23,9%) пациентов. Нефатальные сердечно-сосудистые события отмечены в 44 (16,7%) случаях. Риск сердечно-сосудистых событий был выше у пациентов старше 65 лет (отношение шансов, ОШ 5,97; 95% доверительный интервал, ДИ 3,33–10,71) с сывороточным уровнем ХС $\geq 5,1$ ммоль/л (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,04–3,65), СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,32–5,56), наличием ССЗ в анамнезе (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,22–4,44). Терапия КОЛХ снижала риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,11–0,39).

Заключение. Неблагоприятные исходы ССЗ при БДПК ассоциируются с возрастом, гиперхолестеринемией, хронической болезнью почек, а также с наличием ССЗ в анамнезе. Применение КОЛХ, в отличие от МТ и ГКХ, сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; колхицин; метотрексат; гидроксихлорохин.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Современная ревматология. 2021;15(6):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83

Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease

*Eliseev M.S.¹, Cheremushkina E.V.¹, Zhelyabina O.V.¹, Chikina M.N.¹, Kapitonova A.A.¹,
Novikova A.A.², Markelova E.I.³, Lila A.M.^{1,4}*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²«Lapino» Clinical Hospital (HAVEN LLC); ³M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²111, 1st Uspenskoe shosse, Lapino village, Odintsovo district, Moscow region 143081, Russia; ³61/2, Schepkina street, 129110 Moscow, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya street, building 1, 125993 Moscow, Russia

Anti-inflammatory therapy, such as colchicine (COL), has been suggested to affect the incidence of cardiovascular events in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD).

Objective: to study the effect of anti-inflammatory therapy with COL, hydroxychloroquine (HC), and methotrexate (MT) on cardiovascular outcomes in patients with CPPD.

Patients and methods. The study included 305 patients with CPPD, the majority (62.30%) were women. The average follow-up period was 3.9 ± 2.7 years. Among factors influencing cardiovascular outcome were considered: gender; age; smoking; alcohol intake >20 conventional doses per week; arterial hypertension; a history of cardiovascular diseases (CVD), in particular ischemic heart disease, acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, chronic heart failure >III stage according to NYHA, as well as type 2 diabetes mellitus (DM); body mass index >25 kg/m² and >30 kg/m²; cholesterol level (CHOL) >5.1 mmol/l; glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²; serum uric acid level >360 μmol/l; hypercalcemia (serum calcium level >2.62 mmol/L); CRP level >2 mg/l; the presence of hyperparathyroidism (parathyroid hormone level >65 pg/ml); CPPD phenotypes (asymptomatic, osteoarthritis with calcium pyrophosphate crystals, chronic arthritis, acute arthritis); intake of COL, HC, MT, glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. 264 patients were under dynamic observation. Any of the studied cardiovascular events were registered in 79 (29.9%) patients. During the observation period, 46 (17.4%) patients died, in 76.1% of cases the cause of death was CVD. Death from other causes was diagnosed in 11 (23.9%) patients. Non-fatal cardiovascular events were reported in 44 (16.7%) cases. The risk of cardiovascular events was higher in patients over 65 years of age (odds ratio, OR 5.97; 95% confidence interval, CI 3.33–10.71), with serum cholesterol levels ≥5.1 mmol/L (OR 1.95; 95% CI 1.04–3.65), GFR <60 ml/min/1.73 m² (OR 2.78; 95% CI 1.32–5.56), history of CVD (OR 2.32; 95% CI 1.22–4.44). COL therapy reduced the risk of cardiovascular events (OR 0.20; 95% CI 0.11–0.39).

Conclusion. Poor CVD outcomes in CPPD are associated with age, hypercholesterolemia, chronic kidney disease, and a history of CVD. The use of COL, in contrast to MT and HC, was accompanied by a decrease in cardiovascular risk.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; colchicine; methotrexate; hydroxychloroquine.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – заболевание, обусловленное отложением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с последующим развитием иммунного воспаления [1].

В соответствии с классификационными критериями заболевания диагноз БДПК может быть верифицирован при наличии определенных клинических проявлений и/или обнаружении рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) и/или кристаллов ПФК в синовиальной жидкости (СЖ).

Установлено, что распространенность БДПК выше у лиц пожилого и старческого возраста. Так, у пациентов старше 60 лет частота ХК по данным рентгенографии и УЗИ через каждые 10 лет увеличивается в 2 раза [2, 3].

БДПК характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и может имитировать другие ревматические заболевания (РЗ), сопровождающиеся острым или хроническим артритом. Вариабельность симптомов обуславливает необходимость дифференцированного подхода к диагностике заболевания. С этой целью в 2011 г. экспертный совет EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) разработал классификацию БДПК, включающую четыре фенотипа: лантонический, острый артрит,

хронический артрит и остеоартрит (ОА) с кристаллами ПФК [4].

Клиническая картина БДПК, характеризуется прежде всего поражением опорно-двигательного аппарата с вовлечением периферических суставов и осевого скелета [5]. Однако имеются определенные доказательства того, что параллельно процессу кальцификации суставных хрящей происходит депонирование кристаллов ПФК в сосудистой стенке с развитием в ней хронического кристалл-индуцированного воспаления [6, 7], ключевым этапом которого является активация NLRP3-инфламмосомы с последующим выбросом макрофагами интерлейкина (ИЛ) 1β, обладающего провоспалительной активностью [8]. Выявлена ассоциация между этим процессом и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Показано, что именно ИЛ1 является ведущим цитокином в развитии воспаления, обусловленного кристаллами ПФК [10].

Фармакологические методы лечения БДПК включают применение низких доз колхицина (КОЛХ), гидроксихлорохина (ГКХ) и метотрексата (МТ) [11, 12]. Несмотря на различия в механизмах действия, все указанные препараты могут приводить к редукции воспаления, связанного с отложением кристаллов ПФК, и предотвращению развития приступов артрита [13]. Кроме того, они, особенно

КОЛХ, оказывают благоприятное влияние на исход ССЗ [14, 15], в том числе у пациентов с РЗ [16–18]. Установлено, что КОЛХ способствует снижению синтеза ИЛ1 β за счет подавления активации NLRP3-инфламмосомы в ткани миокарда, в совокупности эти данные указывают на новое, клинически значимое антиатерогенное действие препарата [9, 19].

До настоящего времени у пациентов с БДПК не проводились проспективные исследования факторов, в том числе лекарственной терапии, влияющих на исходы ССЗ.

Цель работы – изучение влияния противовоспалительной терапии (КОЛХ, ГКХ и МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК в рамках проспективного исследования.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое когортное исследование включали пациентов, проходивших обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2012 по 2021 г. Всего обследовано 305 больных, из них 24 (7,3%) были исключены по причине отказа от участия в исследовании и отсутствия подписанного информированного согласия. Еще 17 участников выбыли в процессе исследования по организационным причинам. Средняя длительность наблюдения за оставшимися 264 пациентами составила $3,9 \pm 2,7$ года.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз БДПК по критериям D.J. McCarty [20], подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: недоверенный диагноз БДПК, отсутствие подписанного информированного согласия.

Данные каждого пациента заносились в индивидуальную регистрационную карту и включали: пол; возраст; антропометрические показатели, в том числе рост; масса тела; индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле; наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии (АГ); определение фенотипа БДПК (бессимптомная форма, ОА с кристаллами ПФК, острый артрит, хронический артрит); прием лекарственных средств – КОЛХ, ГКХ, МТ, глюкокортикоидов (ГК), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В процессе динамического наблюдения фиксировались следующие сердечно-сосудистые исходы: смерть по причине сердечно-сосудистой катастрофы; нефатальные острый инфаркт миокарда (ОИМ), острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), гемодинамически значимые тромбозы, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) >III стадии по NYHA (New York Heart Association Functional Classification).

Наличие сердечно-сосудистых событий регистрировали на основании анализа медицинской документации, в которой имелись сведения о выявленной патологии, либо по данным необходимого объема диагностических обследований. При систолическом артериальном давлении ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом артериальном давлении ≥ 90 мм рт. ст. диагностировалась АГ.

Для оценки наличия и степени ожирения проводилось определение массы тела, роста и ИМТ. Нормальным считали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточной массой тела – от 25 до 29,9 кг/м² и ожирением – >30 кг/м² [21].

У всех пациентов определяли сывороточный уровень СРБ, холестерина (ХС), креатинина с последующим вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по фор-

муле СКД-ЕРІ, уровнем мочевой кислоты (МК), общего кальция, паратгормона. Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, паратгормона – хемиллюминесцентным иммуноаналитическим методом (референтные значения – 15–65 пг/мл).

КОЛХ, ГКХ, МТ назначались при наличии показаний по решению лечащего врача.

Динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в год.

Были рассмотрены следующие факторы, влияющие на сердечно-сосудистый исход: пол; возраст; курение; прием алкоголя >20 условных доз в неделю; наличие ССЗ в анамнезе; фенотипы БДПК; ИМТ >25 кг/м² и >30 кг/м²; наличие СД 2-го типа; уровень ХС сыворотки крови $>5,1$ ммоль/л; СКФ <60 мл/мин; уровень МК сыворотки крови >360 мкмоль/л; гиперкальциемия (уровень кальция сыворотки крови $>2,62$ ммоль/л); уровень СРБ сыворотки крови >2 мг/л; гиперпаратиреоз (значение паратгормона >65 пг/мл); прием КОЛХ, ГКХ, МТ, ГК и НПВП.

Определение неблагоприятных исходов. Летальные исходы, независимо от причины, фиксировали на протяжении всего периода наблюдения. Причины смерти устанавливали на основании свидетельства о смерти пациента, в дальнейшем их группировали в соответствии с МКБ-10 как онкологические заболевания (C00–B48), заболевания сердечно-сосудистой системы (I00–I99), заболевания дыхательной системы (J00–J98) и внешние причины смерти (V01–Y89). Смерть связывали с ССЗ, если среди причин смерти указывались следующие коды МКБ-10: I21 (ОИМ), I50 (сердечная недостаточность), I61 (инфаркт мозга), I63 (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние), I74 (эмболии и тромбоз артерий).

Все вновь развившиеся случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий были определены на основании медицинской документации, результатов медицинского обследования и диагностических процедур.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все включенные в него пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Biostatistica (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm \sigma$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для всех исследуемых переменных было определено отношение шансов (ОШ) развития сердечно-сосудистых событий.

Результаты. В исследование было включено 305 пациентов с достоверным диагнозом БДПК, большинство из них – женщины (62,3%). Средний возраст больных на момент включения составил $58,9 \pm 12,5$ года, около трети (31,2%) были старше 65 лет. Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

У большей части пациентов имелся хронический артрит (51,3%), у 40 (13,1%) – приступы острого артрита (см. табл. 1).

Курили и употребляли алкоголь >20 условных доз в неделю 14,1 и 16% больных соответственно. Обращало на себя внимание частое наличие у пациентов избыточной массы тела (67,2%) и ожирения (35,3%). Более чем в половине случаев сывороточный уровень СРБ был ≥ 2 мг/л, примерно с той же частотой выявлялись гиперхолестеринемия (57,2%) и АГ (60,7%). Практически у четверти пациентов была диагностирована ИБС (26,6%), намного реже обнаруживались другие факторы риска: гиперурикемия, хроническая болезнь почек (ХБП) \geq III стадии, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, перенесенные ранее сердечно-сосудистые катастрофы (см. табл. 1).

За период наблюдения умерли 46 (17,4%) из 264 больных. Причиной смерти у 35 (76,1%) пациентов были ССЗ, у 11 (23,9%) – другие причины. В процессе наблюдения нефатальные сердечно-сосудистые события констатированы у 44 (16,7%) больных: ОИМ – у 19 (7,2%), ОНМК – у 16 (6,1%), ХСН >III стадии по NYHA – у 8 (3,0%) и гемодинамически значимый тромбоз – у 1 (0,4%). Всего зарегистрировано 79 (29,9%) сердечно-сосудистых событий.

Рассчитано ОШ развития сердечно-сосудистых событий для исследуемых переменных (табл. 2). Как видно из представленных в табл. 2 данных, риск сердечно-сосудистых событий был значимо выше у лиц старше 65 лет (ОШ 5,97; 95% ДИ 3,33–10,71), с уровнем ХС $\geq 5,1$ ммоль/л (ОШ 1,95; 1,04–3,65), СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,32–5,56), наличием ССЗ в анамнезе (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,22–4,44). Терапия КОЛХ ассоциировалась с меньшим риском сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,11–0,39).

Обсуждение. Ранее нами было показано, что сердечно-сосудистый риск при БДПК достаточно высок и может быть сопоставим с таковым при ревматоидном артрите (РА) и подагре [22]. Обнаружено, что пациенты с БДПК имеют высокую вероятность наличия таких традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, АГ, гиперхолестеринемия и СД 2-го типа. При этом в 55% случаев сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и определяющей индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ, является высоким или очень высоким [23]. Кроме того, у значительной части пациентов с БДПК повышен

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с БДПК на момент начала наблюдения
Table 1. General characteristics of patients with CPPD at baseline

Показатель	Значение
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	58,9 \pm 12,5
Возраст >65 лет, n (%)	95 (31,2)
Мужчины/женщины n (%)	15 (37,7)/190 (62,3)
Курение, n (%)	43 (14,1)
Употребление алкоголя >20 условных доз/нед, n (%)	49 (16,0)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	28,1 \pm 5,7
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	206 (67,3)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	108 (35,3)
Фенотип БДПК, n (%):	
острый артрит	40 (13,1)
хронический артрит	157 (51,3)
ОА с кристаллами ПФК	69 (22,6)
бессимптомный ХК	40 (13,1)
Лабораторные показатели:	
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [1,1; 7,3]
СРБ ≥ 2 мг/л, n (%)	158 (51,6)
ХС, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,7 \pm 1,3
ХС $\geq 5,1$ ммоль/л, n (%)	175 (57,2)
креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75,0 [64,0; 89,0]
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	41 (13,4)
МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	337,5 [274,0; 424,0]
МК ≥ 360 мкмоль/л, n (%)	112 (36,6)
кальций общий, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,44 [2,36; 2,53]
кальций общий $\geq 2,62$ ммоль/л, n (%)	27 (8,8)
паратгормон, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,2 [20,3; 50,6]
паратгормон ≥ 65 пг/мл, n (%)	26 (8,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%):	
АГ	185 (60,7)
ИБС	81 (26,6)
ОИМ	10 (3,3)
ОНМК	13 (4,2)
ХСН >III стадии по NYHA	35 (11,4)
Прием лекарственных препаратов:	
НПВП, n (%)	232 (75,8)
КОЛХ, n (%)	114 (37,3)
средняя доза КОЛХ, мг/сут, $M \pm \sigma$	0,72 \pm 0,21
ГКХ, n (%)	60 (19,6)
средняя доза ГКХ, мг/сут, $M \pm \sigma$	265 \pm 74
МТ, n (%)	66 (21,6)
средняя доза МТ, мг/нед, $M \pm \sigma$	16,5 \pm 6,8
ГК, n (%)	36 (11,8)

сывороточный уровень СРБ [22], который также должен расцениваться как фактор сердечно-сосудистого риска, требующий коррекции [14]. Несмотря на это, до настоящего времени не проводилось исследований, направленных на изучение причин развития сердечно-сосудистых событий и влияния противовоспалительной терапии (КОЛХ, ГКХ и МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК.

Среди изученных нами факторов с большей вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ассоциировались возраст, гиперхолестеринемия, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и наличие в анамнезе ССЗ. Эти факторы являются значимыми и для общей популяции [24, 25].

Таблица 2. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с БДПК
Table 2. Risk of developing cardiovascular events in patients with CPPD

Показатель	ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	1,03 (0,60–1,76)
Возраст >65 лет	5,97 (3,33–10,71)
Курение	0,62 (0,41–1,40)
Употребление алкоголя >20 условных доз/нед	0,75 (0,35–1,60)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	1,22 (0,64–2,32)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1,37 (0,44–1,35)
СРБ ≥ 2 мг/л	1,06 (0,58–1,92)
ХС $\geq 5,1$ ммоль/л	1,95 (1,04–3,65)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,78 (1,32–5,56)
МК ≥ 360 мкмоль/л	0,75 (0,42–1,33)
Кальций общий $\geq 2,62$ ммоль/л	1,26 (0,50–3,23)
Паратгормон ≥ 65 пг/мл	0,36 (0,10–1,31)
СД 2-го типа	1,8 (0,86–3,78)
АГ	1,51 (0,84–2,71)
Наличие ССЗ в анамнезе*	2,32 (1,22–4,44)
Острый артрит	0,71 (0,32–1,60)
Хронический артрит	1,02 (0,27–1,57)
ОА с кристаллами ПФК	1,58 (0,32–2,94)
Бессимптомный ХК	0,71 (0,29–1,74)
Терапия:	
НПВП	0,76 (0,34–1,69)
КОЛХ	0,20 (0,11–0,39)
МТ	1,58 (0,84–2,86)
ГКХ	1,91 (0,92–3,54)
ГК	0,67 (0,41–5,78)

Примечание. ДИ – доверительный интервал. * – ИБС, ОИМ, ОНМК, ХСН >III стадии по NYHA.

ролируемом международном исследовании изучалось влияние МТ на активность воспалительного процесса в сосудах и частоту сердечно-сосудистых событий (нефатальный ОИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). В исследование было включено 4786 пациентов с диагнозом ИБС и ОИМ в анамнезе, которые также имели СД 2-го типа и/или метаболический синдром. Все участники были рандомизированы в две группы: активного лечения (МТ 15–20 мг/нед) или плацебо. Оказалось, что МТ не влиял на уровень СРБ, ИЛ1 β и ИЛ6. Не отмечено различий в частоте развития исследуемых сердечно-сосудистых событий в группах МТ и плацебо (201 и 207 случаев соответственно), что послужило причиной для досрочного прекращения исследования через 2 года после его начала. По нашим наблюдениям, лечение МТ также не снижало вероятность неблагоприятных исходов ССЗ. Это может быть объяснено как отсутствием влияния препарата на уровни маркеров системного воспаления (в настоящем исследовании сывороточный уровень СРБ в динамике не исследовался, однако его средние исходные значения были сопоставимы с результатами, полученными в CIRT и не были очень высокими), так и особенностями механизма действия различных лекарственных средств с предполагаемыми антиатерогенными свойствами [14]. В связи с этим важно, что при БДПК лечение МТ не всегда приводит к клиническому улучшению и статистически значимому снижению сывороточного уровня СРБ [12], а, по некоторым данным, он вообще неэффективен при этом заболевании [28].

Тем не менее данных для объяснения причин сохраняющейся высокой сердечно-сосудистой смертности, несмотря на широкое применение липидснижающих, гипотензивных и антиатерогенных препаратов, недостаточно [14, 25, 26].

Идея назначения противовоспалительной терапии с целью уменьшения субклинического воспаления, играющего ведущую роль в атерогенезе, развитии сердечно-сосудистых катастроф, а также увеличивающего риск сердечно-сосудистой смертности, в последние годы находит практическую реализацию. Однако данные об использовании отдельных препаратов различаются, что может объясняться особенностями конкретной популяции пациентов [14, 27]. Так, сведения о том, что у пациентов с РА, получающих терапию МТ, ОИМ и другие сердечно-сосудистые события развиваются значимо реже, чем у не получающих МТ [17], стали одной из предпосылок для проведения исследования CIRT [27]. В данном многоцентровом рандомизированном конт-

ГКХ также не оказывал влияния на исследуемые исходы, хотя сообщалось о снижении сердечно-сосудистого риска при его применении у пациентов с системной красной волчанкой [29], РА, синдромом Шёгрена [30].

Результаты метаанализа, проведенного D. Liu и соавт. [31], в который были включены данные обследования 19 679 больных, в том числе с РЗ, принимавших и не принимавших ГКХ, показали значительное снижение риска ССЗ (объединенное ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56–0,94; $p=0,013$) на фоне лечения. Уменьшение влияния факторов риска развития сердечно-сосудистых событий достигалось прежде всего посредством уменьшения уровней гиперлипидемии и гликированного гемоглобина. Кроме того, было доказано тромботическое действие ГКХ у пациентов с антифосфолипидным синдромом и СКВ [31]. Предполагают, что этот эффект ГКХ в большей степени проявляется у пациентов с метаболическими нарушениями. В нашем исследовании гемодинами-

чески значимый артериальный тромбоз был зарегистрирован только в 1 случае.

Перспективными в отношении снижения риска развития ССЗ представляются результаты применения КОЛХ при БДПК. Так, интересны данные о способности кристаллов ХС индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы и таким образом оказывать проатерогенный и провоспалительный эффекты [32]. Показано, что КОЛХ может подавлять воспаление сосудистой стенки, индуцируемое кристаллами ХС, за счет снижения экспрессии белков, связанных с NLRP3-инфламмосомой, предотвращения пироптоза и, как следствие, увеличения жизнеспособности эндотелиальных клеток [33]. Эффективность КОЛХ в отношении сдерживания процессов атеросклероза может быть связана со снижением экспрессии ИЛ1 β и матриксных металлопротеиназ, а также синтеза провоспалительных цитокинов и одновременной стимуляцией экспрессии противовоспалительных медиаторов [34]. Это приводит к снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий.

В нашем исследовании применение КОЛХ при БДПК отождествлялось со снижением сердечно-сосудистого риска (ОШ 0,203; 95% ДИ 0,106–0,388). Эти данные согласуются с результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований COLCOT и LoDoCo-2. По данным COLCOT, включавшего 4755 пациентов, перенесших ОИМ за 30 дней до начала исследования, частота сердечно-сосудистых событий (повторный ОИМ, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть, остановка сердца, срочная госпитализация, требующая коронарной реваскуляризации) в группе пациентов, получавших КОЛХ (5,5%), была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (7,1%): ОШ – 0,77 (p=0,02) [35]. Кроме того, прием КОЛХ был свя-

зан со снижением риска сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,84), инсульта (ОШ 0,26) и потребности в коронарной реваскуляризации (ОШ 0,50).

Результаты исследования LoDoCo (n=532) продемонстрировали, что добавление низких доз КОЛХ к стандартной терапии стабильной ИБС приводит к статистически значимому снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая острый коронарный синдром, остановку кровообращения, развившуюся вне стационара, а также инсульт, не обусловленный эмболией из полостей сердца [36]. Для подтверждения полученных результатов было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование LoDoCo 2 [37]. Первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация) достигли 6,8% пациентов группы КОЛХ и 9,6% группы плацебо (частота 2,5 против 3,6 события на 100 человеко-лет; ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83; p<0,001).

По нашим данным, эффект КОЛХ у пациентов с БДПК был более значимым. Аналогичные результаты получены у больных подагрой, при которой механизмы развития микрористаллического воспаления схожи с таковыми при БДПК. Лечение обоих заболеваний включает назначение препаратов, предотвращающих развитие острого воспаления, связанного с индукцией ИЛ1 β , в том числе КОЛХ [38]. По данным D.H. Solomon и соавт. [16], применение КОЛХ у больных подагрой снижало сердечно-сосудистый риск на 49%, а общую смертность на 73%.

Заключение. Неблагоприятные исходы ССЗ при БДПК ассоциируются с возрастом, гиперхолестеринемией, ХБП, а также наличием ССЗ в анамнезе. Применение КОЛХ, в отличие от МТ и ГКХ, сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(4):405-9. [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):405-409. (In Russ.)].
2. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):981-4.
3. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul; 48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081. Epub 2009 Apr 27.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7.
5. Petit H, Marcellin L, Chatelus E. Lumbar spine chondrocalcinosis. *J Rheumatol*. 2017 Aug;44(8):1288-9. doi: 10.3899/jrheum.161452.
6. 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 Nov; 73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400. Epub 2013 Aug 2.
7. Елисеев МС, Новикова ДС, Новикова АМ и др. Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депоирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(4):411-7. [Eliseev MS, Novikova DS, Novikova AM, et al. Calcification of coronary arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(4):411-7. (In Russ.)].
8. Новикова АМ. Болезнь депоирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):80-6. [Novikova AM. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease as a risk factor for cardiovascular diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):80-6. (In Russ.)].
9. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 4):28-34. [Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 4):28-34. (In Russ.)].
10. Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritis [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Aug;144(15): 1055-60. doi: 10.1055/a-0857-0916.
11. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депо-

- нирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):746-52.
- [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):746-52. (In Russ.)].
12. Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196-201.
- [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):196-201. (In Russ.)].
13. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360
14. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):113-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
15. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):264-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001.
16. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984. Epub 2015 Nov 18.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2012;53(4):421-33.
- [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)].
18. 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 Oct;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y.
19. Robertson S, Martinez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jul 1;130(14):1237-46. doi: 10.1042/CS20160090. Epub 2016 Apr 21.
20. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-4.
21. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999. 252 p.
22. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP 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 ATP III and Reynolds Risk Score scales. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):512-9. (In Russ.)].
23. 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. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(5):545-52. (In Russ.)].
24. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29.
25. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. Epub 2012 Dec 12.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
27. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798. Epub 2018 Nov 10.
28. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
29. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertisias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):549-65. doi: 10.2174/1570161118666191227101636.
30. Yang DH, Wang YH, Pan LF, Wei JC. Cardiovascular Protection of Hydroxychloroquine in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3469. doi: 10.3390/jcm9113469
31. Liu D, Li X, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 11;12:1685-95. doi: 10.2147/DDDT.S166893
32. Libby PJ. A interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 31;70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028.
33. Yang M, Lv H, Liu Q, et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 15;2020:9173530. doi: 10.1155/2020/9173530.
34. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183-90.
- [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):183-90. (In Russ.)].
35. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16.
36. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
37. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1838-47. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
38. Reuss-Borst M, Tausche AK. Update on Gout and Calcium pyrophosphate deposition (CPPD). *Disch Med Wochenschr*. 2018 Aug;143(16):1157-66. doi: 10.1055/a-0504-5684.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.10.2021/16.11.2021/19.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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 № АААА-А19-119021190150-6 «Development of methods for complex therapy of diseases of the musculoskeletal system».

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>

Черёмушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

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

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

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

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

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>