

# Остеопороз при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

С.А. Владимиров, Ф.М. Кудяева, В.Г. Барскова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Виктория Георгиевна Барскова  
barskova@iramn.ru

**Contact:** Viktoria Georgiyevna Barskova  
barskova@iramn.ru

Поступила 21.06.12

**Цель** — изучить частоту остеопороза (ОП) у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК).

**Материал и методы.** Исследовано 80 больных с БДПФК. Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) костей предплечья, поясничного отдела позвоночника и шейки бедра осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Лабораторная диагностика включала определение уровня С-реактивного белка, паратгормона, кальция, магния, фосфора в крови, а также суточной экскреции кальция и фосфатов с мочой.

**Результаты.** Пациенты с ОП были достоверно старше больных с нормальной МПКТ и остеопенией. Наиболее частой изолированной локализацией ОП и остеопении были кости предплечья. Травмы в анамнезе, травматические переломы и прием мочегонных препаратов несколько чаще встречались у больных с диагностированным ОП. Частота гиперпаратиреоза в группах достоверно не различалась.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопения, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция.

## OSTEOPOROSIS IN CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE S.A. Vladimirov, F.M. Kudayeva, V.G. Barskova

**Objective:** to study the incidence of osteoporosis (OP) in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPCDD).

**Subjects and methods.** Eighty patients with CPCDD were examined. Bone mineral density (BMD) of the forearm, lumbar spine, and femoral neck was determined by dual-energy X-ray absorptiometry. Laboratory diagnosis involved determination of the blood levels of C-reactive protein, parathyroid hormone, calcium, magnesium, and phosphorus and the daily urinary excretion of calcium and phosphates.

**Results.** The patients with OP were significantly older than those with normal BMD and osteopenia. Forearm bones were the most common isolated location of OP and osteopenia. Injuries in the history, traumatic fractures, and the intake of diuretics were somewhat more common in the patients diagnosed with OP. The incidence of hyperparathyroidism did not differ significantly in the groups.

**Key words:** osteoarthritis, osteopenia, calcium pyrophosphate crystal deposition disease.

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, как следствие, повышению риска возникновения переломов [1]. Заболевание встречается во всех возрастных группах, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Российские эпидемиологические исследования показали, что в возрастной группе 50 лет и старше ОП выявляется у 30–33% женщин и 22–24% мужчин, что при нынешней численности населения составляет более 10 млн больных [2]. Обычно он протекает бессимптомно, а первым признаком болезни является перелом.

Факторы риска (ФР) ОП хорошо изучены. Наиболее значимым из них является возраст [3]. К другим относят пол (женщины страдают в 3 раза чаще мужчин, особенно после наступления менопаузы, в том числе раннего климакса), недостаточную физическую активность, дефицит кальция и витамина D, курение, избыточное употребление алкоголя и кофе, низкую массу тела, гиперпаратиреоз (ГПТ). По данным литературы,

у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) ОП диагностируется существенно чаще, чем в общей популяции [4]. Большинство исследователей связывают его развитие с хроническим воспалительным процессом, нарушением двигательной активности и с приемом глюкокортикоидов (ГК) пациентами с РЗ [5].

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК), или пирофосфатная артропатия, — заболевание, являющееся результатом образования и депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставном хряще и развивающегося в связи с этим воспаления иммунного характера [6].

Распространенность БДПФК колеблется в пределах 7–10% у 60-летних, 10–15% у 65–75 летних и 30–50% у лиц старше 85 лет [7]. К ФР ее развития относят возраст, остеоартроз, травмы и переломы в анамнезе, ГПТ, гемохроматоз, гипомagneзию [8–10].

Таким образом, прослеживаются единые ФР развития таких заболеваний, как ОП и БДПФК, в частности, возраст, нарушение обмена кальция и фосфора (при ГПТ). Кроме того, БДПФК является воспалительной

Таблица 1 Общая характеристика больных, М±δ

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=15)	p
Возраст, годы	53,3±11,5	59,2±9,2	69,3±11,6	p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,001
Длительность болезни, годы	11,8±9,7	8,7±7,1	9,2±10,5	p>0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,81±4,47	24,44±4,15	22,95±4,21	p=0,5
Общее число пораженных суставов	7,05±7	11,3±9,2	11±10	p <sub>1-2</sub> =0,04

артропатией, а воспаление рассматривается как дополнительный ФР развития ОП при РЗ.

В настоящее время данных о частоте ОП у больных БДПФК в отечественной и зарубежной литературе нет.

**Цель исследования** – изучить частоту ОП у больных БДПФК.

### Материал и методы

В исследование включено 80 больных (39 мужчин и 41 женщина) с диагнозом БДПФК. Средний возраст составил 59,6±11,4 года. Для диагностики использовались критерии D.J. McCarty [11]. Обязательным было наличие в синовиальной жидкости (СЖ) кристаллов ПФК (микроскоп Olympus CX31-P), полученной из коленного сустава, и хондрокальциноза (ХК) по данным рентгенографии и/или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. Поэтому всем пациентам были выполнены рентгенография и УЗИ коленных суставов и кистей. Уровень минеральной плотности костной ткани (МПКТ) определялся при помощи денситометрии костей предплечья, поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Лабораторная диагностика включала определение уровня С-реактивного белка (СРБ), паратгормона, кальция, магния, фосфора в крови, а также суточной экскреции кальция и фосфатов с мочой.

### Результаты

На основании полученных данных были выделены три группы больных: 1) с нормальной МПКТ (Т-критерий более -1,0; n=20), 2) с остеопенией (Т-критерий от -1,0 до -2,5; n=45) и 3) с ОП (Т-критерий менее -2,5; n=15). При этом по результатам исследования трех областей учитывался наиболее низкий уровень МПКТ.

Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты с ОП были достоверно старше больных с нормальной МПКТ и остеопенией.

Общее число пораженных за время болезни суставов было достоверно выше у пациентов 2-й группы. Пациенты в трех группах не различались по длительности болезни и значениям индекса массы тела.

Снижение МПКТ сопровождалось увеличением СОЭ и уровня СРБ (рис. 1), причем у больных с ОП значения этих показателей были достоверно выше, чем при нормальной МПКТ (p<0,05).

На рис. 2 и 3 показана локализация ОП и остеопении. Наиболее частой изолированной локализацией ОП были кости предплечья (см. рис. 2). У нескольких пациентов ОП был диагностирован в двух отделах, включая кости предплечья. Изолированное поражение шейки бедра не выявлено ни у одного больного, позвоночника – только у одно-

го пациента. ОП во всех трех исследуемых отделах был обнаружен у двух больных.

Остеопения также чаще встречалась в области предплечья, при этом изолированно – у 22 больных, реже в сочетании с шейкой бедра и поясничным отделом позвоночника (см. рис. 3). Изолированная остеопения в области шейки бедра имела место только у двух, в поясничном отделе позвоночника – у 4 больных. Сочетание остеопении в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника было выявлено у 3 пациентов. Остеопения в трех исследуемых отделах определялась у 7 больных.

Содержание общего кальция, фосфора и магния в сыворотке крови и в моче в исследуемых группах достоверно не различалось.

Некоторые ФР развития ОП и БДПФК у включенных в исследование больных представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что ГПТ, травмы, переломы в анамнезе и прием мочегонных препаратов несколько чаще встречались у больных с ОП, но различия были не достоверны.

### Обсуждение

В современной литературе нам не встретилось данных о частоте ОП у больных с БДПФК. В развитии двух самостоятельных заболеваний, таких как БДПФК и ОП, имеются общие ФР. Прежде всего к ним относят возраст. Известно, что МПКТ начинает снижаться в возрасте 45–50 лет, но риск ОП наиболее значим у лиц 65 лет и старше [12]. Принято считать, что возраст является основным ФР развития хондрокальциноза [7, 13]. В нашем исследовании средний возраст пациентов с БДПФК составил 59,6±11,4 года, при этом больные с диагностированным ОП были достоверно старше больных с нормальной МПКТ и остеопенией. Таким об-

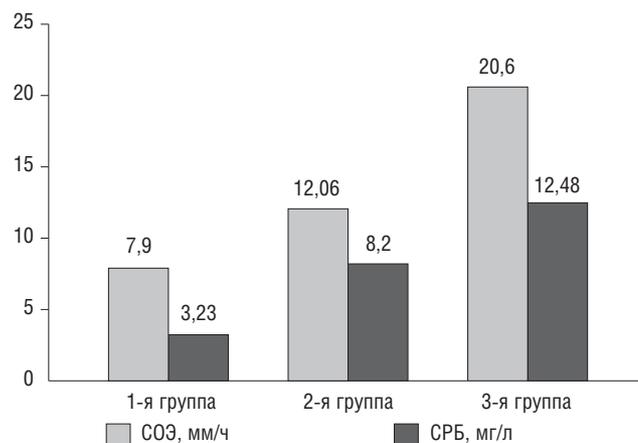


Рис. 1. Средние значения СОЭ и СРБ у пациентов трех групп



Рис. 2. Частота остеопороза в различных отделах у больных с БДПФК



Рис. 3. Частота остеопении в различных отделах у больных с БДПФК

разом, как и в общей популяции ОП, наиболее часто выявляется у пациентов с БДПФК в возрасте 60 лет и старше.

В наше исследование вошло 39 мужчин и 41 женщина с БДПФК, которые не различались по возрасту (средний возраст  $58,7 \pm 10,2$  и  $60,5 \pm 12,6$  года соответственно;  $p=0,4$ ). Половой диморфизм при БДПФК не отмечается, однако известно, что женщины имеют более высокий риск развития ОП [12]. По нашим данным, в группе с нормальной МПКТ преобладали мужчины, а по мере уменьшения этого показателя среди больных увеличивалась доля женщин. Мы не наблюдали различий по возрасту между мужчинами и женщинами в каждой из групп.

Уровни СОЭ и СРБ оказались достоверно выше у пациентов 3-й группы. В литературе нет сравнительных данных об уровне СРБ у пациентов с БДПФК и выявленным ОП. В связи с этим представляется сложным на данном материале проанализировать взаимосвязь уровня СРБ с активностью БДПФК и наличием ОП у пациентов, тем более что эти больные не различались между собой по количеству пораженных суставов.

Интересными представляются полученные нами данные о преимущественном поражении костей предплечья у больных с ОП и остеопенией. Одной из причин этого может быть ГПТ, выявленный у 33% больных 3-й группы. Потери костной ткани при ГПТ более выражены в костях предплечья (кортикальной кости), чем в позвоночнике (губчатой кости) и бедре (смешанные – корковой и трабекулярной кости) [14]. В нашем исследовании остеопения в области предплечья имела место у 22 пациентов, из них всего у четверых был ГПТ. ОП той же области был выявлен у 8 пациентов, и только двое из них имели ГПТ. Таким образом, преимущественное поражение костей предплечья нельзя объяснить только ГПТ.

Прием диуретиков является общепризнанным ФР БДПФК. Данные же об их влиянии на МПКТ противоречивы. Известно, что прием петлевых диуретиков является ФР развития ОП [15, 16]. Механизм их действия заключается в том, что они подавляют активность натрий-калий-хлоридного транспортера, расположенного в восходящей части петли Генле, приводя тем самым к экскреции кальция с мочой. В то же время потеря костной ткани при этом незначительна, поскольку иногда наблюдается повышение концентрации витамина D в крови, что инициирует усиление всасывания кальция в кишечнике [17]. Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция с мочой, что теоретически может способствовать увеличению МПКТ. Тем не менее исследования показали, что прием тиазидных диуретиков не снижает риск возникновения переломов костей [18]. По нашим данным, большинство больных с БДПФК и ОП принимали диуретики. Таким образом, можно предположить, что терапия этой группой препаратов могла способствовать снижению МПКТ у больных с БДПФК.

Предшествующие переломы при минимальной травме – значимый ФР ОП и остеопоротических переломов [19]. Пациенты 3-й группы чаще указывали на травму в анамнезе. Травматические переломы в анамнезе также достоверно чаще были зарегистрированы у пациентов с остеопенией и ОП. Кроме того, при ОП частота этого признака была выше, чем при остеопении.

Таким образом, ОП при БДПФК встречается нередко и наиболее значимо ассоциируется с возрастом больных, приемом мочегонных препаратов и ГПТ, а также с высокими значениями таких маркеров воспаления, как СОЭ и уровень СРБ. Всем пациентам с БДПФК при обследовании на ОП желательно проводить измерение МПКТ в области предплечья.

Таблица 2 ФР развития ОП и/или БДПФК у включенных в исследование больных, n (%)

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=15)
Травма в анамнезе	12 (60)	24 (53)	11 (73)
Травматический перелом в анамнезе	5 (25)	12 (27)	6 (40)
Прием мочегонных препаратов	3 (15)	10 (22)	7 (47)
Гиперпаратиреоз	5 (25)	9 (20)	5 (33)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd ed. July 2004.
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М.: ГЭОТАР-медиа, 2005;171 с.
3. Дыдыкина И.С. Роль витамина D в лечении остеопороза. *Совр ревматол* 2008;1:12–6.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: СТИН, 1997;429 с.
5. Насонов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. В кн.: *Руководство по остеопорозу*. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003;346–59.
6. Барскова В.Г., Ильина А.Е., Семенова Л.А. и др. Пирофосфатная артропатия – ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. *Совр ревматол* 2010;2:5–10.
7. Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(7):711–5.
8. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate deposition (CPPD). Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 3):120.
9. Doherty M., Dieppe P. Crystal deposition disease in the elderly. [Review] [99 refs]. *Clin Rheum Dis* 1986;12:97–116.
10. Ryan L.M., McCarty D.J. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In: Koopman W., Baltimore M., eds. *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology*. Williams and Wilkins, 1997;2103–26.
11. McCarty D.J. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Arthr Rheum* 1976;19(Suppl 3):275–85.
12. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1–S34.
13. Schumacher H.R., Chen X.L. Gout and other crystal-associated arthropathies. In: Wiener C., Fauci A.S., Braunwald E. et al. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008;1–5.
14. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Pract* 2005;11(1):49–54.
15. Tromp A.M., Ooms M.E., Popp-Snijders C. et al. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134–40.
16. Heidrich F.E., Stergachis A., Gross K.M. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991;115:1–6.
17. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L. et al. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J Intern Med* 2005;257(2):176–84.
18. Bolland M.J., Ames R.W., Horne A.M. et al. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18(4):479–86.
19. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. July 2005.