

Сочетание подагры, пирофосфатной артропатии, кальциноза Менкеберга и остеопороза у пациентки с трансплантацией почки – описание случая

И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов,
Л.А. Божьева, С.Г. Раденска-Лоповок, Р.А. Осипянц, Е.И. Маркелова

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

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

Контакты: Игорь
Сергеевич Денисов
igoruk-81@mail.ru

Contact: Igor
Sergeyevich Denisov
igoruk-81@mail.ru

Поступила 23.04.12

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является независимым фактором риска развития подагры [1] и заболеваний, связанных с отложением основных кристаллов кальция (кальцифицирующий склероз Менкеберга) [2]. Формирование вторичного гиперпаратиреоза у больных с ХПН также может приводить к развитию болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) [3].

Развитие в последние десятилетия трансплантологии, с одной стороны, качественно изменило прогноз многих заболеваний, и прежде всего терминальной стадии ХПН, однако увеличившаяся продолжительность жизни таких больных [4] создает проблемы, связанные с их дальнейшим лечением. Доказана связь ХПН с развитием микрокристаллических заболеваний и остеопороза [5, 6]. Кроме того, трансплантация донорской почки и последующий пожизненный прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, циклоспорин А) также может способствовать развитию и ухудшать течение многих заболеваний, включая микрокристаллические артриты.

У этих пациентов важно прогнозировать и по возможности предупреждать возникновение заболеваний, а также проводить их адекватное лечение в посттрансплантационном периоде.

Мы наблюдали сочетание кристалл-ассоциированных заболеваний у больной, перенесшей трансплантацию почки вследствие ХПН.

Пациентка 62 лет поступила в НИИР РАМН с направительным диагнозом «вторичная подагра».

В 1992 г. (в возрасте 45 лет) у нее впервые было отмечено повышение артериального давления (АД) до 260/100 мм рт. ст. Обратилась к врачу, при обследовании в моче обнаружен белок, впервые диагностированы хронический гломерулонефрит, артериальная гипертензия (АГ). В сентябре 1997 г. впервые госпитализирована в нефрологическое отделение, где при обследовании выявлено повышение сыровоточного уровня креатинина до 1000 мкмоль/л, уровень мочевины был в 2 раза выше нормы; при ультразвуковом исследовании (УЗИ) отмечались признаки первично-сморщенных почек. Пациентка переведена на лечение перитонеальным диализом, которое проводилось вплоть до ноября 1998 г. В ноябре 1998 г. проведена пе-

ресадка донорской почки, назначены для постоянного приема метипред 8–6 мг/сут, мофетил-ла микофенолат (ММФ) 2 г/сут, циклоспорин 125 мг/сут. 01.06.1999 г. произошел тромбоз почечной артерии донорской почки, проведен гемодиализ. В сентябре 1999 г. донорскую почку удалили. С сентября 1999 г. по апрель 2004 г. проводился перитонеальный диализ. В 2000 г. диагностирован вторичный гиперпаратиреоз на основании повышения сыровоточного уровня паратиреоидного гормона. Отмечено повышение уровня общего кальция (до 2,9 ммоль/л), и в течение 3 лет проводилось лечение альфакальцидолом 0,25 мкг/сут. Ежегодно выполнялось УЗИ паращитовидных желез, аденома и гиперплазия не выявлялись (последнее исследование от 2010 г.). В 2002 г. отмечался рост подкожных узлов в области I и V пальцев правой стопы, проведена их резекция, при морфологическом исследовании выявлены кальцинаты. В 2003 г. перенесла приступ острого артрита левого голеностопного сустава. Через год развился острый артрит левого локтевого сустава с последующим формированием подкожного узла в этой области. В обоих случаях артрит купировался однократно приемом диклофенака в дозе 100 мг. С 2004 по 2008 г. болей в суставах и роста подкожных узлов не было. В апреле 2004 г. произведена повторная пересадка донорской почки, назначены для постоянного приема метилпреднизолон 4–16 мг/сут, ММФ 2 г/сут (с 2009 г. ММФ заменен на эверолимус 1000 мг/сут), циклоспорин 25–150 мг/сут. По поводу АГ получала диован 80–160 мг/сут. С 2008 г. периодически отмечались не требующие приема обезболивающих препаратов слабо-выраженные боли в мелких суставах кистей и стоп, изредка их припухлость, формирование подкожных узлов в этой области.

В октябре 2011 г. госпитализирована в ФГБУ «НИИР» РАМН. При поступлении предъявляла жалобы на ноющие боли при движении в коленных суставах, периодически — в области тыла стоп. При осмотре рост 164 см, масса тела 77 кг, индекс массы тела 28,6, объем талии 84 см, объем бедер 103 см. Выявлены атрофия кожных покровов с формированием посттравматических рубцов, гипотрофия мышц, подкожные узлы в области пястно-фаланговых (ПФС), проксимальных межфаланговых, локтевых суставов, I плюснефалангового сустава (ПлФС) правой стопы, средней трети

голеней размером 1,5×2 см (рис. 1). Отмечались артрит левого коленного сустава, боль при пальпации голеностопных суставов, hallux valgus. При аускультации выявлены приглушение тонов сердца, extrasystolia. Частота сердечных сокращений 56 в 1 мин, АД 160/70 мм рт. ст. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 20 мм.

В сыворотке крови отмечалось повышение уровней мочевой кислоты, паратгормона, общего кальция, снижение уровня фосфора.

Проведена диагностическая пункция коленного сустава с последующим анализом синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии: были выявлены в большом количестве кристаллы моноурата натрия (МУН) и ПФК.

Выполнена биопсия подкожного узла средней трети голени. При окраске гематоксилином и эозином выявлены очаги некроза розового цвета, содержащие игольчатого вида кристаллы уратов табачно-коричневого цвета. Наряду с этим обнаружены массивные отложения соединений кальция темного-синего цвета (рис. 2).

При холтеровском мониторировании электрокардиограммы наблюдалось большое количество аберрантных наджелудочковых extrasystol, а при суточном мониторировании АД отмечалось его повышение днем в среднем до 157/84 мм рт. ст., ночью — до 154/76 мм рт. ст. (максимальное АД днем 162/88 и ночью 182/88 мм рт. ст.).

При УЗИ были выявлены множественные линейные и пунктирные депозиты в фиброзно-хрящевом комплексе лучезапястных, дистальных лучелоктевых суставов, II и III ПФС кистей (рис. 3); гиперэхогенная неровная линия («двойной контур») над поверхностным краем суставного хряща коленных суставов (рис. 4).

На рентгенограммах дистальных отделов стоп отмечался умеренный околосуставной остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, сужение щелей суставов, эрозии костей в I ПлФС, обызвествление стенок артерий (рис. 5).

При проведении компьютерной томографии (КТ) коленных суставов

наблюдались обызвествление стенок сосудов, умеренный околосуставной остеопороз, немногочисленные кистовидные просветления костной ткани, большие со стороны надколенников, эрозии суставных поверхностей надколенников (рис. 6).

По данным денситометрии в дистальном отделе костей предплечья слева выявлен остеопороз ($T = -3,4 SD$), в то время как в шейке бедра ($T = -1,4 SD$) и поясничном отделе позвоночника L_1-L_{IV} ($T = -1,8 SD$) минеральная плотность кости (МПК) соответствовала остеопении.

При УЗИ сердца были выявлены кальциноз створок аортального клапана, крупный кальцинат в основании задней митральной створки, кальциноз хорд и головок сосочковых мышц митрального клапана.

При УЗИ артерий нижних конечностей обнаружены кальцинированные атеросклеротические бляшки, диффузно стенозирующие просвет сосудов до 35–50% (рис. 7).

Диагноз: подагра, кристалл-верифицированная, посттрансплантационная, хроническое течение, хронический артрит, тофусная форма. Пирофосфатная артропатия, верифицированная кристаллами ПФК, хондрокальциноз, хроническое течение, хронический артрит. Склероз Менкеберга. Остеопороз, индуцированный ХПН, приемом глюкокортикоидов и цитостатиков в связи с трансплантацией почки (1997, 2004), на фоне менопаузы. Гиперпаратиреоз. Гиперкальциемия. Дефицит в и т а м и н а D. МПК по Т-критерию в пределах $-3,8$ в дистальном отделе

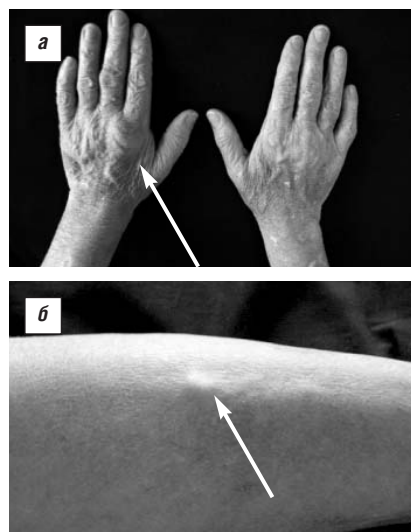


Рис. 1. Подкожные узлы: а – в области II ПФС; б – в области средней трети голени



Рис. 2. Патоморфологическое исследование подкожного узла. Окраска гематоксилином и эозином, × 200



Рис. 3. УЗИ лучезапястного сустава. v – различные формы депозитов; t – сухожилие локтевого разгибателя запястья; Tr – трехгранная кость

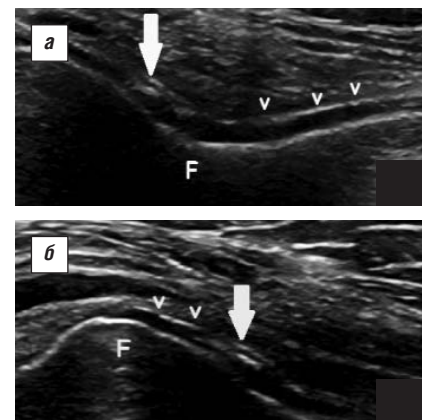


Рис. 4. УЗИ коленного сустава. а – в структуре хрящевых пластин – гиперэхогенные депозиты (кальцинаты, указаны стрелкой) – хондрокальциноз; б – гиперэхогенная дента на поверхности хряща (v) – признак «двойного контура»; F – бедренная кость



Рис. 5. Рентгенограмма дистальных отделов стоп

предплечья (-1,4 в шейке бедра, -1,8 на уровне L₁–L₂), не осложненный клиническими переломами. Миалгии. Первично-сморщенные почки. ХПН. Повторная аллотрансплантация почки от 28.04.2004 г. АГ III степени, дополнительный риск IV степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Атеросклероз аорты, створок митрального и аортального клапанов, стеноз аортального клапана II степени, артерий нижних конечностей. Нарушение ритма сердца: суправентрикулярная экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность I степени. Гиперхолестеринемия.

Проводимая терапия: метипред 4 мг/сут, циклоспорин 25 мг/сут, эверолимус 1000 мг/сут; аллопуринол – медленное титрование дозы до 100 мг/сут; альфакальцидол 0,5 мкг/сут; валсартан 80 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут.

Обсуждение

Вероятность развития заболеваний, связанных с формированием микрокристаллов и костным метаболизмом у пациентов с серьезной патологией почек, особенно находящихся на перитонеальном диализе и перенесших трансплантацию донорской почки, крайне высока. Однако сочетание нескольких из этих заболеваний встречается не так уж и часто, при этом могут возникать трудности в диагностике и выборе оптимальной тактики ведения таких больных.

У нашей пациентки обращало на себя внимание наличие слабовыраженных признаков хронического артрита (боли ноющего характера при движении в коленных суставах и суставах стоп). При этом в анамнезе отмечалось только три приступа острого артрита (голеностопных и локтевого суставов), быстро купированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. А более типичным, хотя и не обязательным, для подагры все же является дебют заболевания с артрита I ПлФС [7]. Вероятно, посто-

янный прием метилпреднизолон подавлял симптоматику. В пользу наличия подагры свидетельствовало выявление гиперурикемии, а также подкожных узлов, напоминающих тофусы.

Решающую роль в верификации диагноза сыграло проведение диагностической пункции сустава с анализом синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) от 2006 г. выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или содержанием тофуса позволяет поставить определенный диагноз подагры [8]. В нашем случае обнаружены кристаллы двух типов – МУН и ПФК, что позволило диагностировать подагру, предположить наличие пирофосфатной артропатии (ПФА) и провести обследование для подтверждения этого диагноза.

Основными факторами риска развития подагры у нашей пациентки можно считать наличие ХПН и проведение перитонеального диализа. Доказана связь возникновения подагры с использованием циклоспорина А для профилактики отторжения трансплантата. В ряде исследований показана высокая частота развития гиперурикемии и возникновения подагры у пациентов с ХПН, находящихся как на диализе, так и в посттрансплантационном периоде. Частота гиперурикемии у пациентов с донорской почкой достигает 44%, а при назначении циклоспорина может возрастать до 90% [9, 10]. Заболеваемость подагрой в этом случае во много раз выше популяционной [10–12].

Другим заболеванием, развившимся в связи с ХПН и проведением перитонеального диализа, был гиперпаратиреоз. Длительное течение гиперпаратиреоза привело к развитию у пациентки ПФА, которая была заподозрена в связи с наличием кристаллов ПФК в синовиальной жидкости. Согласно рекомендациям EULAR для подтвержде-

ния этого диагноза необходимо выявление хондрокальциноза инструментальными методами [13]. Выявление признаков хондрокальциноза в фиброзно-хрящевом комплексе при проведении УЗИ кистей позволило верифицировать диагноз ПФА. Кроме того, были выявлены изменения в виде гиперэхогенной ленты на поверхности хряща – так называемый признак «двойного контура», что характерно для подагры [14–16]. УЗИ с целью выявления депозитов кристаллов ПФА рекомендовано экспертным комитетом EULAR; более того, есть данные, что чувствительность и специфичность этого метода превышают таковые для рентгенографии [17]. Интересно, что по данным рентгенографии признаков хондрокальциноза обнаружено не было, однако отсутствие изменений на рентгенограммах не исключает диагноза ПФА. Типичные рентгенологические признаки появляются довольно поздно, а чувствительность и специфичность лучевых методов исследования не достаточно высоки [18]. Подтверждают это и наши данные. У 14 больных, в сино-



Симптом пробойника



Рис. 6. КТ коленных суставов. а – кальцифицирующий склероз сосудов (склероз Менкеберга); б – эрозии надколенника

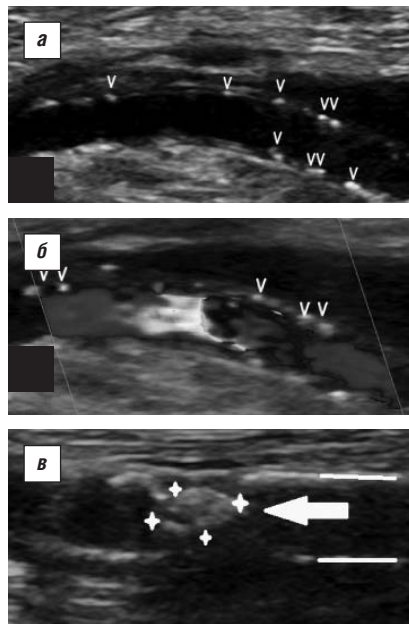


Рис. 7. УЗИ просвета бедренной артерии. а – «серая шкала»; б – энергетический доплер; в – крупный гиперэхогенный депозит (кальцинат) в просвете сосуда (указан стрелкой). v – гиперэхогенные депозиты (кальцинаты) в стенках сосуда

виальной жидкости которых были обнаружены кристаллы ПФК, проведены УЗИ, рентгенография и КТ коленных суставов. При УЗИ признаки хондрокальциноза были обнаружены в 100% случаев, при КТ — в 70%, при рентгенографии — в 50% [19].

Кроме того, у нашей пациентки была диагностирована кальцификация сосудов (кальцифицирующий склероз Менкеберга), развившаяся в связи с ХПН, перитонеальным диализом, а также вторичным гиперпаратиреозом [20]. При этом заболевании происходит кальцификация средней оболочки сосуда, в отличие от изменений в интимае, характерных для атеросклероза. В то же время при проведении УЗИ были выявлены изменения, характерные для атеросклероза.

Кроме того, длительный прием глюкокортикоидов, ХПН, перитонеальный диализ и вторичный гиперпаратиреоз у нашей пациентки способствовали развитию остеопороза [5, 6, 21, 22].

Помимо диагностики, существуют определенные сложности и в назначении адекватной терапии у таких больных. Учитывая наличие почечной недостаточности, стартовая доза аллопуринола, как правило, минимальна (в нашем случае составила 25 мг/сут), а постепенное ее титрование, направленное на достижение нормального уровня мочевой кислоты в крови, проводится медленно, учитывая, что у таких больных риск развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата, намного выше. Тем

не менее превышение рекомендованных доз препарата для больных со сниженной фильтрационной способностью почек возможно [23]. Часто отмечается, как и в нашем случае, даже улучшение скорости клубочковой фильтрации при адекватной антигиперурикемической терапии. Другой проблемой является подбор антиостеопоретической терапии. В данном случае назначение бисфосфонатов лимитировано ХПН, однако и применение стандартной дозы витамина D₃ (1–2 мкг/сут) может способствовать у таких больных развитию гиперкальциемии. В нашем случае назначение 1 мкг альфакальцидиола привело к значительному повышению уровня общего кальция, что потребовало снижения дозы препарата до 0,25 мкг/сут.

Развитие метаболических нарушений у таких больных может существенно ухудшать прогноз. Так, в исследовании К.С. Abbott и соавт. [24] было показано, что развитие подагры после пересадки донорской почки значительно увеличивает риск общей смертности: скорректированный относительный риск 1,18 (95% ДИ 0,98–1,43). В другом крупном проспективном исследовании, проведенном у пациентов на гемодиализе, относительный риск смертности, как общей, так и кардиоваскулярной, обратно коррелировал с индексом лодыжно-плечевого АД [25].

Своевременное выявление и адекватное лечение микрокристаллических заболеваний у пациентов с ХПН после трансплантации почки может способствовать увеличению продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh J.A., Reddy S.G., Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(2):192–202.
2. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1599–605.
3. Schneider Internist-Rheumatologe Chefarzt Der Abteilung Für Rheumatologie P, Schneider I. Calcium pyrophosphate dihydrate-crystal induced arthropathy. *Z Rheumatol* 2004;63(1):10–21.
4. Ferguson E.R., Hudson S.L., Diethelm A.G. et al. Outcome after myocardial revascularization and renal transplantation. A 25-year single-institution experience. *Ann Surg* 1999;230(2):232–41.
5. Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia* 2008;28(Suppl 3):67–78.
6. Ersoy F.F. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007;39(1):321–31.
7. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr Rheum* 1977;20:895.
8. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for international Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301–11.
9. Min S.I., Yun I.J., Kang J.M. et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Am J Cardiol* 2009;103:867–71.
10. Lin H.Y., Rocher L.L., McQuillan M.A. et al. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989;321(5):287–92.
11. Cohen S.D., Kimmel P.L., Neff R. et al. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(11):2204–10.
12. West C., Carpenter B.J., Halaka T.R. The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987;10(5):369–71.
13. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563–70.
14. Wright S.A., Filippucci E., McVeigh C. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):859–64.
15. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Urrutia A. et al. Imaging of gout: findings and utility. *Arthr Res Ther* 2009;11(3):232.
16. Grassi W., Meenagh G., Pascual E., Filippucci E. «Crystal clear»-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthr Rheum* 2006;36(3):197–202.
17. Filippou G., Frediani B., Gallo A. et al. A «new» technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1126–8.
18. Utsinger P.D., Resnick D., Zvaifler N.J. et al. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease. *Arthr Rheum* 1975;18:485–91.
19. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Смирнов А.В. и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. *Науч-практич ревматол* 2012;3:55–9.
20. McCullough P.A., Agrawal V., Danielewicz E. et al. Accelerated atherosclerotic calcification and monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1585–98.
21. Cruz D.N., Brickel H.M., Wysolmerski J.J. et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2:62.
22. Sezer S., Ozdemir F.N., Ibis A. et al. Risk factors for osteoporosis in young renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3116.
23. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M. et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthr Rheum* 2011;63(2):412–21.
24. Abbott K.C., Kimmel P.L., Dharnidharka V. et al. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80:1383–91.
25. Kumeo Ono, Akiyasu Tsuchida, Hironobu Kawai et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1591–8.