

Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Кудаева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С.,
Волков А.В., Северинова М.В., Барскова В.Г.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact:
Sergey Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 28.04.14

Цель — дать клиническую характеристику поражения суставов у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК).

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с кристалл-верифицированным диагнозом болезни депонирования кристаллов ПФК (43 женщины, 25 мужчин). Средний возраст составил $60,2 \pm 11,8$ года, длительность болезни — $7,5 \pm 6,4$ года. При осмотре определялось наличие артрита и артралгий. Для выявления кристаллов в синовиальной жидкости использовали метод поляризационной микроскопии с компенсатором (Olympus CX31-P). Рентгенография коленных суставов проводилась в переднезадней и боковой проекциях, кистей — в прямой проекции. Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных и лучезапястных суставов было выполнено на аппарате Voluson-I датчиком GE.

Результаты. Сочетание артрита и артралгий отмечалось у 37 (54%) больных; у 24 (36%) больных были только артралгии, у 7 (10%) — только артрит. Артрит коленных суставов отмечался в 53%, лучезапястных в 15%, голеностопных в 12% и I пястно-фаланговых суставов — в 6% случаев. Острый артрит имел место у 18%, хронический — у 39% больных, частота остеоартроза с кристаллами ПФК составила 43%. По данным УЗИ суставов хондрокальциноз был диагностирован у 94% больных в коленных и у 56% — в лучезапястных суставах. УЗИ достоверно чаще, чем рентгенография, позволяло выявить хондрокальциноз в бессимптомных клинически лучезапястных суставах (у 56 и 17% больных соответственно; $p=0,008$). Кроме того, УЗИ позволило визуализировать синовит в коленных суставах у 88% больных с изолированными артралгиями в них и синовит в лучезапястных суставах у 52% пациентов при отсутствии клинических признаков воспаления в них.

Заключение. Самой частой формой болезни депонирования кристаллов ПФК является остеоартроз. Коленные суставы при данном заболевании вовлекаются наиболее часто. УЗИ суставов — более информативный, по сравнению с рентгенографией, метод для обнаружения хондрокальциноза, УЗИ позволяет также выявить синовит в интактных клинически суставах.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; артрит; артралгия; хондрокальциноз.

Для ссылки: Кудаева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405–409.

THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Kudaeva F.M., Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Volkov A.V., Severinova M.V., Barskova V.G.

Objective: to provide the clinical characteristics of joint injury in patients with calcium pyrophosphate crystal (CPC) deposition disease.

Subjects and methods. The trial enrolled 68 patients (43 women, 25 men) with a verified diagnosis of CPC deposition disease. Their mean age was 60.2 ± 11.8 years and disease duration was 7.5 ± 6.4 years. Examination revealed the presence of arthritis and arthralgias. Polarizing microscopy with an Olympus CX31-P compensator was used to detect crystals in synovial fluid. X-ray study of the knee joints was performed in the anteroposterior and lateral projections and that of the hand joints was in the frontal projection, Ultrasonography (USG) of the knee and wrist joints was done using a GE Voluson-I transducer.

Results. A concurrence of arthritis and arthralgias was noted in 37 (54%) patients; 24 (36%) patients had arthralgias only; 7 (10%) had arthritis only. Arthritis affecting the knee, wrist, ankle, and first metacarpophalangeal joints was observed in 53, 15, 12, and 6% of cases, respectively. There was acute arthritis in 18% of the patients and chronic arthritis in 39%; the rate of CPC osteoarthrosis was 43%. Joint USG diagnosed knee and wrist joint chondrocalcinosis in 94 and 56% of the patients, respectively. USG could reveal asymptomatic wrist joint chondrocalcinosis significantly more often (in 56 and 17% of the patients, respectively; $p = 0.008$). Besides, USG could visualize synovitis in the knee joints in 88% of the patients with isolated arthralgias in them and synovitis in the wrinkle joints in 52% of the patients without clinical signs of inflammation in them.

Conclusion. Osteoarthrosis is the most common form of CPC deposition disease. Knee joints in this disease are most frequently involved. Joint USG is of more informative value in detecting chondrocalcinosis than X-ray study; USG can also identify synovitis in the intact joints.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, arthritis, arthralgia, chondrocalcinosis.

Reference: Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):405–409.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-405-409>

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК) является результатом их накопления в суставном хряще и развивающегося в результате воспаления иммунного характера. В соответствии с классификационными критериями заболевания (McCarty, 1961), диагноз БДПФК основывается на сочетании определенных клинических проявлений и/или наличии рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) в сочетании с выявлением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ) [1]. По разным данным, частота БДПФК может быть сильно недооценена [2, 3]. Это может быть связано с низкой частотой исследования СЖ на кристаллы у больных с острым или недифференцированным артритом, а также с отсутствием типичных клинических признаков, позволяющих заподозрить БДПФК у пациента.

Клинические проявления БДПФК варьируемы и зачастую имитируют другие ревматические болезни. Именно отсутствие четко сформулированного представления о том, каковы клинические проявления БДПФК, привело к некорректному использованию приставки «псевдо-» в описании клинических фенотипов болезни [4]. В 2010 г. экспертный совет Европейской антиревматической лиги (EULAR), с целью создания оптимального алгоритма диагностики заболевания, предложил более конкретную терминологию. Она характеризует различные клинические субтипы БДПФК и включает 4 варианта болезни: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, хронический артрит и остеоартроз (ОА) с кристаллами ПФК [5]. Однако возможность практического ее применения пока не изучена и данные о фенотипах заболевания, основанных на градации больных по клиническим проявлениям, крайне скудны. Так, по данным С. Saadeh и соавт. [6], хронический артрит имеет место у 10% больных, а ОА с кристаллами ПФК – в 50% случаев БДПФК. По данным В.Г. Барсковой и соавт. [2], субтип ОА с кристаллами ПФК является наиболее частым при БДПФК, при этом у части пациентов наблюдается сочетание разных фенотипов болезни, к примеру острого артрита и ОА с кристаллами ПФК.

Целью данной работы было дать клиническую характеристику поражения суставов у больных с достоверным диагнозом БДПФК.

Материал и методы

В одномоментное когортное исследование было включено 68 пациентов (43 женщины и 25 мужчин) с достоверным диагнозом БДПФК, которые наблюдались в НИИР им. В.А.Насоновой в период с января 2010 г. по январь 2013 г. Средний возраст включенных в исследование больных составил $60,2 \pm 11,8$ года, длительность болезни – $7,5 \pm 6,4$ года. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были возраст старше 18 лет и достоверный диагноз БДПФК, критерии исключения – сочетание БДПФК с другими воспалительными заболеваниями суставов (подагрой, ревматоидным артритом, серонегативным спондилоартритом), наличие онкологических заболеваний, беременность у женщин.

Диагноз БДПФК выставлялся в соответствии с критериями заболевания (McCarty), т. е. при наличии кристаллов ПФК в СЖ и признаков ХК по данным

рентгенографии и/или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов

При осмотре больных оценивалось наличие артрита (припухлость суставов, определяемая пальпаторно) и артралгий (жалобы больного на боли в суставах).

Исследование СЖ на наличие кристаллов осуществлялось методом поляризационной микроскопии с компенсатором (микроскоп Olympus CX31-P).

Уровень мочевой кислоты определялся с помощью calorиметрического фотометрического теста на анализаторе Cobas integra 400 plus.

Рентгенография коленных суставов проводилась в переднезадней и боковой проекциях, кистей – в прямой проекции (на аппарате Stephanix).

УЗИ коленных и лучезапястных суставов было выполнено на аппарате Volusion-I с высокочастотным (12 МГц) датчиком (GE). Ультразвуковым (УЗ) критерием ХК считалась линейная кальцификация в толще гиалинового и фиброзного хряща, аналогичная рентгенологическому феномену. УЗ-критерием гипертрофии синовиальной оболочки (синовита) являлась визуализация гипоехогенной внутрисуставной неподвижной, плохо сжимаемой ткани, дающей доплер-сигнал.

В соответствии с рекомендациями EULAR были выделены 4 варианта БДПФК: лантонический (бессимптомный), острый, хронический артрит и ОА с кристаллами ПФК [5].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 8.0, «Биостатистика». Применялись методы описательной статистики, критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Острый артрит встречался у 18%, хронический – у 39% пациентов, частота ОА с кристаллами ПФК составила 43%.

Клиническая картина БДПФК у пациентов характеризовалась сочетанием артрита и артралгий в различных суставах у 37 (54%), только артралгиями – у 24 (36%), изолированным артритом – у 7 (10%) больных.

На рис. 1 представлена локализация артрита и артралгий у обследованных больных.

Таким образом, наиболее часто встречаемым клиническим признаком заболевания при БДПФК были артралгии преимущественно в крупных (КС, плечевых, голеностопных и ЛЗС) суставах (см. рис. 1).

Наиболее частая локализация артралгий – КС (73%). По данным осмотра артрит также преимущественно локализовался в КС (53%). Артрит и/или артралгии КС встречались у подавляющего большинства – 60 из 68 больных (89%).

Реже встречался артрит ЛЗС (15%), голеностопных суставов (12%) и I ПлФС (6%). У четырех из семи больных с изолированным артритом имел место моноартрит, у трех – олигоартрит. У больных с сочетанием артрита и артралгий ($n=37$) преобладал олигоартикулярный вариант поражения суставов, определяемый в 66% случаев, моноартрит встречался у 23% больных, полиартикулярное поражение – у 11%. Следует отметить, что многие пациенты указывали на полиартралгии, т. е. наличие боли в различных суставах, при этом наиболее часто – в КС, плечевых, ЛЗС, локтевых и голеностопных суставах.

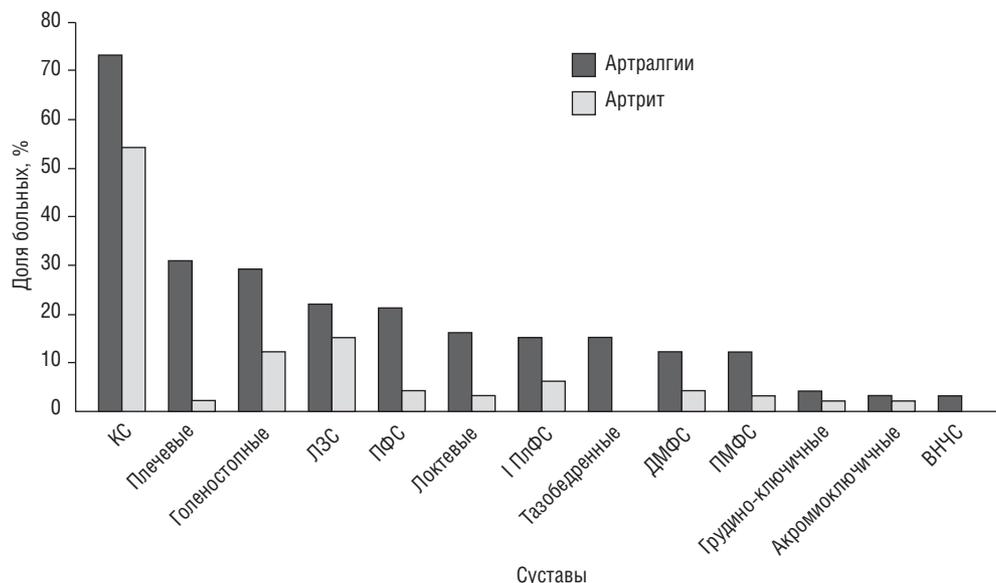


Рис. 1. Локализация артрита/артралгий у больных БДПФК (n=68). КС – коленные суставы, ЛЗС – лучезапястные суставы, ПФС – пястно-фаланговые суставы, ПлФС – плюснефаланговые суставы, ДМФС – дистальные межфаланговые суставы, ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы, ВНЧС – височно-нижнечелюстные суставы

У 22 из 25 больных (88%) с наличием только артралгий и у четырех из пяти больных без клинических признаков поражения КС в них выявлен синовит при помощи УЗИ. Аналогичным образом, проведение УЗИ ЛЗС позволило выявить синовит более чем в половине случаев у пациентов без клинических признаков воспаления в них (рис. 2).

Информативность рентгенографии суставов для диагностики ХК оказалась сопоставимой как при артрите, так и при артралгиях в КС и ЛЗС.

УЗИ ЛЗС достоверно чаще, чем рентгенография, выявляло ХК у больных без клинических признаков поражения этих суставов (у 56 и 17% больных соответственно; $p=0,008$). Достоверно значимых различий в частоте выявления ХК у больных с клиническими признаками поражения КС и ЛЗС между рентгенографией и УЗИ суставов не наблюдалось.

Обсуждение

В последнее время интерес к кристалл-индуцированным болезням неуклонно растет. Обусловлено это рядом причин, в числе которых не только и не столько рост заболеваемости, сколько повышение уровня осведомленности врачей о данной группе болезней и, соответственно, появление клинической настороженности, совершенствование методов диагностики, разработка новых лекарственных препаратов для их лечения.

На наш взгляд, БДПФК незаслуженно была отнесена на второй план своим «конкурентом» – подагрой, клиническая картина, методы диагностики и принципы терапии которой подробно описаны в литературе. Однако в последние годы ситуация стала меняться. В 2010 г. были предложены новая терминология и 11 ключевых рекомендаций по диагностике БДПФК [5]. По мнению авторов, эти рекомендации позволят улучшить диагностику и понимание болезни. Так, если раньше место БДПФК занимал только выявленный рентгенологически феномен

ХК, зачастую рассматривавшийся как изолированная находка при ОА у пожилых, то по рекомендациям EULAR выявление кристаллов ПФК в СЖ признано «золотым стандартом» диагностики БДПФК. ХК, выявленный при проведении рентгенографии суставов, подтверждает диагноз БДПФК, но отсутствие данного феномена диагноз не исключает [5]. В связи с этим описание клинических симптомов болезни, наряду с визуализацией кристаллов в СЖ, представляется важным для диагностики БДПФК, ведь именно жалобы больного и особенности клинической картины могут позволить заподозрить болезнь и служить отправной точкой для проведения необходимого обследования.

Частота «псевдоподагры», подразумевающей остро возникший моно- или олигоартрит, чаще I ПлФС или КС, способный самостоятельно купироваться, по данным С. Saadeh и соавт. [6], составляет 25%. У наших больных острый артрит I ПлФС или КС встречался с сопоставимой частотой (18%). У 1/3 из них артрит развивался в течение нескольких часов, у остальных – в течение 1–2 дней (при подагре максимальная выраженность клинических признаков артрита развивается, как правило, в течение 12–24 ч) [7] и самостоятельно купировался в период от нескольких дней до 2 нед. Но поскольку клинически острый артрит при подагре и БДПФК, особенно при вовлечении в воспалительный процесс I ПлФС (у 6% обследованных нами больных БДПФК) и в случае нормоурикемии, различить сложно, ключевую роль, на наш взгляд, имеет анализ СЖ на наличие кристаллов моноурата натрия или ПФК методом поляризационной микроскопии.

Хронический артрит, выявленный у 39% наших больных, нередко может напоминать ревматоидный артрит как по клиническим (утренняя скованность, симметричный, иногда эрозивный артрит КС, ПФС, ПМФС), так и по лабораторным проявлениям (повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка). Однако, исходя из классификации

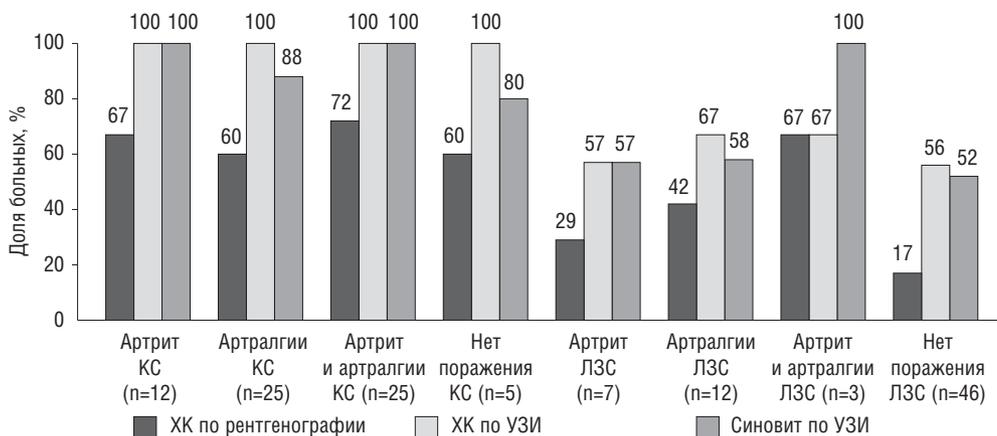


Рис. 2. Частота выявления хондрокальциноза и синовита в КС и ЛЗС лучевыми методами у больных БДПФК (n=68)

McCarty, «псевдоревматоидный» вариант болезни выявляется намного реже – у 5% больных с БДПФК [6]. Отчасти это объясняется тем, что к группе хронического артрита нами были отнесены пациенты не только с «псевдоревматоидной», но и с «псевдонейропатической» и недифференцированной формами, с хроническим артритом при ОА. Объединяющим звеном для группы хронического артрита являлось наличие олиго- или полиартрита длительностью более 3 мес, с вовлечением КС или суставов стоп, рентгенологическими изменениями в виде эрозий и деструкции суставов.

Самой частой формой БДПФК, как по литературным, так и по нашим данным, является ОА с кристаллами ПФК [2, 6]. Клинические симптомы при ОА с кристаллами ПФК и классическом ОА во многом схожи. Роднит эти болезни поражение КС, преимущественно у пожилых женщин, а отличает – выраженность воспалительной реакции в ответ на микрокристаллическое воспаление при БДПФК, а также возможность поражения не совсем характерных для ОА ЛЗС, акромиально-ключичного сустава, среднего и заднего отделов стопы. Этот фенотип наблюдается в 50% случаев БДПФК [6]. У наших пациентов частота ОА с кристаллами ПФК составила 43%, при этом у 75% из них артрит никогда не развивался и артралгии были единственным проявлением болезни.

Одним из важных компонентов нашей работы был анализ возможностей применения УЗИ суставов с целью выявления ХК и воспалительных явлений.

Вопросы лучевой диагностики БДПФК в последние годы активно обсуждаются в литературе. Отмечается, что рентгенография суставов, являясь единственным, по сути, методом визуализации ХК, обладает низкой чувствительностью и специфичностью [7]. Кроме того, частота рентгенологически выявляемого ХК зависит от популяции, исследуемых суставов и локализации депозитов ПФК [8–10]. Важно и то, что именно кристаллы ПФК могут играть доминирующую роль в развитии острого воспаления, и это должно учитываться при диагностике БДПФК, особенно у больных с ОА [11].

Существуют данные о том, что УЗИ обладает высокой чувствительностью и специфичностью для визуализации ХК в суставах [12]. Так, использование УЗ-критериев диагностики ХК, предложенных итальянскими учеными [13], позволило нам выявить этот феномен у 94% наших

пациентов в КС и у 56% – в ЛЗС. При этом рентгенологически ХК был подтвержден лишь у 64 и 24% из них соответственно. Наши данные согласуются с результатами работы G. Filippou и соавт. [14], которые выявили при помощи УЗИ ХК у 98 и 88% пациентов с БДПФК в КС и ЛЗС соответственно.

Поскольку острый и хронический артрит являются основными клиническими признаками БДПФК, диагностическое значение может иметь и наличие воспаления в суставах. УЗИ позволило нам существенно увеличить частоту выявления воспалительных изменений в суставах и обнаруживать синовит даже в клинически интактных суставах. Подобные работы при БДПФК не проводились, однако УЗИ широко и успешно используется у больных ревматоидным артритом, позволяя обнаруживать не только синовит, но и эрозии в «спокойных» суставах [15, 16].

Таким образом, несмотря на многообразие клинических проявлений БДПФК, наиболее часто при данной болезни встречаются признаки поражения КС (артриты и/или артралгии). Острый артрит I ПлФС, или приступ «псевдоподагры», встречается при БДПФК довольно редко, лишь в 6% случаев. В связи с этим роль исследования СЖ на кристаллы сложно переоценить, поскольку именно этот метод является «золотым стандартом» диагностики микрокристаллических артритов. Именно выявление кристаллов ПФК в СЖ у пациентов с ОА может, в ряде случаев, объяснить выраженность и стойкость клинических проявлений и отсутствие эффекта от стандартной терапии. Полученные нами данные доказывают преимущества УЗИ по сравнению с рентгенографией суставов как в отношении диагностики ХК, так и в выявлении «скрытого» синовита – в клинически интактных ЛЗС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Hollander JL, Jassar RA, McCarty DJ. Synovianalysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis.* 1961;(12):263–4.
- Кудаева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):55–9. [Kudaeva FM, Barskova VG, Smirnov AV, et al. Comparison of three radiodiagnostic techniques for pyrophosphate arthropathy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):55–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-710>.
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):819–28.
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – 1975. *Arthritis Rheum.* 1976;19(Suppl 3):275–85.
- 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;70(4):563–70. DOI: 10.1136/ard.2010.139105.
- Saadeh C. Calcium pyrophosphate deposition disease. 2006. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
- Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МВ и др. Диагностика подагры. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2012;5:132–5. [Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MV, et al. Gout diagnostics. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Irkutsk).* 2012;5:132–5. (In Russ.)]
- Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler N. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum.* 1975;18(5):485–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780180509>.
- Lothreenu W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(6):569–76.
- Martinez-Sanchis A, Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1769–72. DOI: 10.1136/ard.2005.035386. Epub 2005 Jun 7.
- Liu-Bryan R., Liot F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine.* 2005 Jul;72(4):295–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.12.010>.
- 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. DOI: 10.1136/ard.2007.069344.
- Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4):638–40. DOI: 10.1136/ard.2004.024109.
- Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 1;72(11):1836–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202748.
- Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):132–7. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):132–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639>.
- Wakefield R, Green M, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):382–5. DOI: 10.1136/ard.2003.007062.