

Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С.¹, Владимиров С.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education,
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
 ser_vlad@mail.ru

Contact: Sergey Vladimirov;
 ser_vlad@mail.ru

Поступила 27.12.17

Цель исследования — сравнить эффективность метотрексата (МТ) и колхицина у больных хроническим артритом при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК).

Материал и методы. Представлены данные контролируемого проспективного перекрестного исследования 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с хроническим артритом при БДПФК. Всем пациентам в начальный период лечения в течение 3 мес назначался колхицин 1 мг/сут с последующей «отмычкой» в течение 1 мес, и далее в течение 3 мес больные получали МТ 20 мг/нед подкожно. Диагноз БДПФК выставлялся при наличии кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости и признаков хондрокальциноза по данным рентгенографии и/или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. У всех пациентов в начале исследования, через 3 мес после назначения колхицина, после «отмычки» и спустя 3 мес после лечения МТ определялись активность болезни по DAS44, число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс НАQ и сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ).

Результаты и обсуждение. Исходно среднее значение DAS44 составило $2,47 \pm 0,27$, ЧПС — $2,0 \pm 0,6$, ЧБС — $2,4 \pm 1,1$, интенсивность боли по ВАШ — $55,2 \pm 12,3$ мм, сывороточный уровень СРБ — $3,89 \pm 3,82$ мг/л, индекс НАQ — $1,1 \pm 0,3$. Через 3 мес после начала терапии колхицином среднее значение DAS44 уменьшилось до $1,76 \pm 0,28$ ($p=0,004$), ЧПС — до $1,4 \pm 0,5$ ($p=0,048$), ЧБС — до $1,6 \pm 1,35$ ($p=0,023$), интенсивность боли по ВАШ — до $42,0 \pm 13,2$ мм ($p=0,023$), уровень СРБ — до $3,13 \pm 2,85$ мг/л ($p=0,75$), НАQ — до $0,95 \pm 0,3$ ($p=0,041$). После 3 мес терапии колхицином хороший эффект достигнут у 7 пациентов. После «отмычки» среднее значение DAS44 составило $2,08 \pm 0,26$, ЧПС — $1,6 \pm 0,5$, ЧБС — $1,7 \pm 1,4$, интенсивность боли по ВАШ — $46,5 \pm 9,8$ мм, уровень СРБ — $3,38 \pm 1,74$ мг/л, НАQ — $1,3 \pm 0,34$. После 3 мес терапии МТ среднее значение DAS44 уменьшилось до $1,39 \pm 0,45$ ($p=0,027$), ЧПС — до $0,7 \pm 0,5$ ($p=0,023$), ЧБС — до $0,6 \pm 0,5$ ($p=0,007$), интенсивность боли по ВАШ — до $26,0 \pm 18,97$ мм ($p=0,045$), уровень СРБ — до $2,87 \pm 2,06$ мг/л ($p=0,75$), НАQ — до $0,8 \pm 0,6$ ($p=0,045$). У двух из трех пациентов с недостаточным эффектом колхицина достигнута ремиссия по DAS44 на фоне лечения МТ; у двух больных была достигнута ремиссия на фоне терапии колхицином и развилось обострение заболевания при замене его на МТ.

Выводы. Таким образом, МТ в дозе 20 мг/нед в большинстве случаев не уступает по эффективности колхицину и может быть препаратом выбора у больных хроническим артритом при БДПФК в случае недостаточной эффективности колхицина.

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

Для ссылки: Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196–201.

USE OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Eliseev M.S.¹, Vladimirov S.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to compare the efficacy of methotrexate (MTX) and colchicine in patients with chronic arthritis in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPDD).

Subjects and methods. Data from a controlled prospective cross-sectional study of 10 patients (8 women and 2 men) with chronic arthritis in CPPDD are presented. In the initial period of treatment, all the patients were given colchicine 1 mg/day for 3 months, followed by a wash-out period for 1 month and then subcutaneous MTX 20 mg/week for 3 months. The diagnosis of CPPDD was made if there were calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid and signs of chondrocalcinosis, as evidenced by joint X-ray and/or ultrasonography. DAS44, the swollen joint count (SJC) and tender joint count (TJC), pain intensity on a visual analog scale (VAS), the Health Assessment Questionnaire (HAQ) index, and serum C-reactive protein (CRP) levels were determined in all the patients at baseline, 3 months after the beginning of treatment with colchicine, after a wash-out period, and 3 months after the beginning of MTX treatment.

Results and discussion. At baseline, mean DAS44 value was 2.47 ± 0.27 ; SJC and TJC were 2.0 ± 0.6 and 2.4 ± 1.1 , respectively; pain intensity was 55.2 ± 12.3 mm; serum CRP level — 3.89 ± 3.82 mg/l; HAQ — 1.1 ± 0.3 . Three months after colchicine therapy initiation, mean DAS44 value decreased to 1.76 ± 0.28 ($p = 0.004$), SJC — to 1.4 ± 0.5 ($p = 0.048$), TJC — to 1.6 ± 1.35 ($p = 0.023$), pain intensity — to 42.0 ± 13.2 mm ($p = 0.023$), CRP level — to 3.13 ± 2.85 mg/l ($p = 0.75$), HAQ — to 0.95 ± 0.3 ($p = 0.041$). Good response was achieved in 7 patients after 3 months of colchicine therapy. After the wash-out period, the mean DAS44 value was 2.08 ± 0.26 ; SJC and TJC — 1.6 ± 0.5 and 1.7 ± 1.4 , respectively; pain intensity — 46.5 ± 9.8 mm; CRP level — 3.38 ± 1.74 mg/l; HAQ — 1.3 ± 0.34 . Following 3 months of MTX therapy, mean DAS44 value decreased to 1.39 ± 0.45 ($p = 0.027$), SJC — to 0.7 ± 0.5 ($p = 0.023$), TJC — to 0.6 ± 0.5 ($p = 0.007$), pain intensity — to 26.0 ± 18.97 mm ($p = 0.045$), CRP level — to 2.87 ± 2.06 mg/l ($p = 0.75$), HAQ — to 0.8 ± 0.6 ($p = 0.045$). Two of the 3 patients with an insufficient effect of colchicine achieved DAS44 remission after MTX treatment; two patients attained remission after therapy with colchicine and developed an exacerbation of the disease when this drug was replaced by MTX.

Conclusion. MTX 20 mg/week is as effective as colchicine in most cases and can be the drug of choice in patients with chronic arthritis in CPPDD if colchicine therapy is ineffective.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; colchicine; methotrexate.

For reference: Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196–201 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК) является результатом их накопления в суставном хряще, ведущего к развитию воспаления иммунного характера [1]. По мнению некоторых авторов, частота БДПФК может быть сильно недооценена, распространенность увеличивается с возрастом, и есть данные, что у пожилых именно это заболевание является самой частой причиной артрита [2, 3].

Кристаллы пирофосфата кальция (ПФК) преимущественно локализованы в суставах, реже — в периапарткулярных тканях (связках, сухожилиях, мышцах). Их образование не всегда сопровождается клиническими проявлениями и может протекать бессимптомно. Они также могут индуцировать широкий спектр клинических проявлений, включая острые приступы артрита, теносиновиты, бурситы, тендиниты, хронический артрит, быстро прогрессирующий остеоартрит (ОА), компрессионные синдромы, остеодеструкцию. На сегодняшний день, в зависимости от имеющейся симптоматики, выделяют четыре клинических варианта БДПФК: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, ОА с ПФК и хронический артрит [4]. Последний, наиболее тяжелый, вариант встречается реже остальных (в 11% случаев), часто протекает как олиго- или полиартрит, характеризуется повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ), может сочетаться с острыми приступами артрита и, особенно в случае поражения суставов кистей, имитировать ревматоидный артрит (РА) и другие ревматические заболевания (например, ревматическую полимиалгию при вовлечении плечевых суставов), что обуславливает необходимость подтверждения диагноза БДПФК путем выявления кристаллов ПФК с помощью поляризационной микроскопии [4, 5].

Лечение БДПФК симптоматическое, так как методов, способных влиять на образование ПФК, не разработано. Выбор тактики лечения определяется клиническим вариантом, рекомендации разработаны преимущественно на основе опыта применения отдельных лекарственных препаратов при лечении других заболеваний (ОА, подагры), доказательная база при этом крайне ограничена [6].

При хроническом варианте артрита, помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низких доз колхицина, возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) в виде локальных инъекций при моно- или олигоартритах и низких доз (до 10 мг/сут), назначаемых *per os* при неэффективности НПВП и колхицина, а также метотрексата (МТ) [6–8]. Тем не менее весьма скудные и противоречивые данные об эффективности МТ при БДПФК [9–12] на настоящий момент не позволяют рассматривать его в качестве препарата первой линии терапии как альтернативу колхицину и НПВП.

К теоретическим предпосылкам более широкого использования МТ следует отнести, во-первых, наличие у препарата, помимо других механизмов действия,

способности к ингибированию связывания интерлейкина 1β (ИЛ 1β) с его рецептором на клеточной поверхности [13], что может быть принципиально важно, так как молекулярные процессы ПФК-индуцированного воспаления заключаются в активации NALP3 инфламасомы, в конечном итоге приводящей к гиперпродукции ИЛ 1β , ключевого цитокина в развитии воспаления при микрокристаллических артритах [14]. Во-вторых, благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых событий и смертности, что доказано у пациентов с РА и предполагается на популяционном уровне [15, 16]. В-третьих, по некоторым данным, терапия МТ может быть эффективна у пациентов с ОА, что важно, учитывая частое сочетание БДПФК с ОА и возможное участие кристаллов ПФК в процессе хрящевой деструкции [17, 18].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности короткого курса лечения МТ у больных БДПФК с хроническим артритом, в том числе в случае предшествующей неэффективности колхицина.

Материал и методы

Проведено контролируемое проспективное перекрестное исследование 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с хроническим артритом при БДПФК. Исследование было проведено в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с ноября 2014 г. по декабрь 2015 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Оно также одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения: подтверждение диагноза БДПФК посредством выявления кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P) и выявление хондрокальциноза при проведении рентгенографии или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов (Voluson-I, GE, 4–13 МГц мультисекторный датчик); возраст старше 18 лет; наличие артрита как минимум одного сустава длительно — ≥ 12 нед; неэффективность предшествующей терапии НПВП и/или ГК.

Критерии исключения: активные или рекуррентные инфекции; отказ от пункции сустава; беременность, кормление грудью; отказ от использования эффективных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); системные заболевания соединительной ткани, псориаз, псориатический артрит или любое другое сопутствующее ревматическое заболевание, протекающее с симптомами артрита; гипоплазия костного мозга, включая лейкопению, тромбоцитопению или анемию; синдромы иммунной недостаточности.

Всем пациентам в начальный период лечения в течение 3 мес назначался колхицин 1 мг один раз в сутки с последующей «отмывкой» в течение 1 мес, и далее в течение 3 мес больные получали МТ 20 мг/нед подкожно.

Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 11,5$ года, средняя длительность заболевания — $12,4 \pm 12,0$ года.

Таблица 1 Эффективность терапии колхицином, $M \pm \delta$

Параметры	Исходно	После 3 мес терапии колхицином	p	Δ (%)
Индекс DAS44	2,47±0,27	1,76±0,28	0,004	-0,71 (28,74)
ЧБС	2,0±0,6	1,4±0,5	0,048	-0,6 (30,0)
ЧПС	2,4±1,1	1,6±1,35	0,023	-0,8 (33,33)
Интенсивность боли по ВАШ, мм	55,2±12,3	42,0±13,2	0,023	-13,2 (23,91)
СРБ, мг/л	3,89±3,82	3,13±2,85	0,75	-0,76 (19,54)
СОЭ, мм/ч	14,9±7,09	11,1±7,8	0,5	-3,8 (25,52)
Индекс HAQ	1,1±0,3	0,95±0,3	0,041	-0,2 (13,64)

Методы оценки эффективности терапии. Всем пациентам во время первого визита, затем через 12, 16 и 28 нед проводилось вычисление индекса DAS44 по формуле:

$$\text{DAS44} = 0,54 \cdot \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,065 \cdot \text{ЧПС} + 0,33 \cdot \ln(\text{СОЭ}) + 0,007 \cdot \text{ООСЗ},$$

где ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов по Westergren, ООСЗ — общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Значение DAS44 <1,6 рассматривалось как целевое.

Кроме того, определяли:

- ЧБС и ЧПС;
- концентрацию СРБ;
- ООСЗ больным и врачом по ВАШ в миллиметрах (от 0 до 100);
- оценку боли в суставах по ВАШ в миллиметрах (от 0 до 100);
- оценивали функциональный статус при помощи опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire);
- клинический ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0, «Биостатистика». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно среднее значение DAS44 составило 2,47±0,27 (ни у одного из пациентов значение показате-

ля не было <1,6), ЧПС — 2,0±0,6, ЧБС — 2,4±1,1, интенсивность боли по ВАШ — 55,2±12,3 мм, уровень СРБ — 3,89±3,82 мг/л, HAQ — 1,1±0,3.

После 3 мес терапии колхицином наблюдалось значительное снижение DAS44 (на 0,71; $p=0,004$), интенсивности боли по ВАШ ($p=0,023$), ЧБС и ЧПС ($p=0,023$ и $p=0,048$ соответственно), функционального индекса HAQ ($p=0,041$; табл. 1). Сывороточный уровень СРБ достоверно не изменялся.

После 3 мес монотерапии колхицином хорошие результаты были зарегистрированы у 7 пациентов. У четырех из них артрит был полностью купирован, значение DAS44 соответствовало ремиссии (<1,6); у трех наблюдалось значительное снижение активности болезни (70% улучшение состояния по критериям ACR). У данных пациентов отмечалось уменьшение выраженности боли, индекса DAS44, но сохранялась припухлость суставов. Эффективность расценивалась как недостаточная у трех пациентов, которые не достигли ни значимого изменения индекса DAS44, ни 20% улучшения по критериям ACR (рис. 1).

После 1 мес «отмывки» у двух из четырех пациентов, которые были в состоянии ремиссии и не имели артрита, рецидивировал артрит. Среднее значение DAS44 через 1 мес после отмены колхицина увеличилось и составило 2,08±0,26, ЧБС — 1,6±0,5, ЧПС — 1,7±1,4, интенсивность боли по ВАШ — 46,5±9,8 мм, уровень СРБ — 3,38±1,74 мг/л, HAQ — 1,3±0,34 (табл. 2).

После трехмесячной терапии МТ DAS44, интенсивность боли по ВАШ, ЧБС, ЧПС, индекс HAQ были значи-

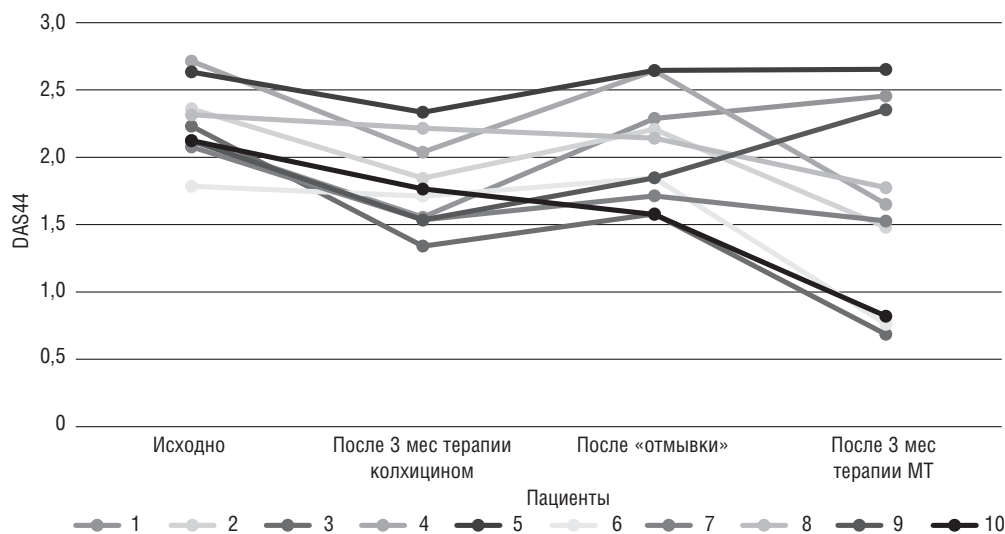


Рис. 1. Динамика индекса DAS44 в зависимости от терапии

Таблица 2 Эффективность лечения МТ, $M \pm \delta$

Параметры	После «отмывки»	После 3 мес терапии МТ	p	Δ (%)
Индекс DAS44	2,08±0,26	1,39±0,45	0,027	-0,69 (33,17)
ЧБС	1,6±0,5	0,7±0,5	0,023	- 0,9 (56,25)
ЧПС	1,7±1,4	0,6±0,5	0,007	-1,1 (64,71)
Интенсивность боли по ВАШ, мм	46,5±9,8	26,0±18,97	0,045	-20,5 (44,09)
СРБ, мг/л	3,38±1,74	2,87±2,06	0,75	-0,51 (15,09)
СОЭ, мм/ч	15,7±5,2	11,5±5,48	0,07	-4,2 (26,75)
Индекс HAQ	1,3±0,34	0,8±0,6	0,045	- 0,5 (38,46)

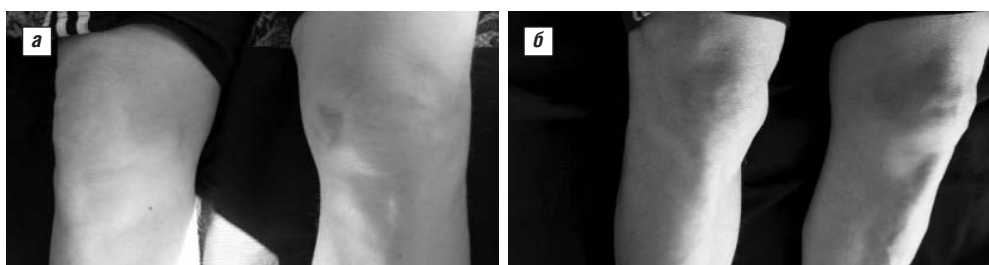


Рис. 2. Купирование артрита на фоне терапии МТ у пациента К., 53 лет, который ранее без эффекта получал колхицин. а – после 3 мес терапии колхицином; б – после 3 мес терапии МТ

тельно меньше, чем после «отмывки», уровень СРБ достоверно не изменился (см. табл. 2).

После 3 мес терапии МТ у пяти пациентов артрит был купирован и достигнуто целевое значение DAS44. У двух из пяти больных лечение колхицином было не эффективно.

Снимки коленных суставов одного из этих двух пациентов представлены на рис. 2.

У двух пациентов с хорошим эффектом после терапии колхицином наблюдалось обострение артрита на фоне лечения МТ, а у пяти пациентов во время лечения МТ сохранялась ремиссия, достигнутая при использовании колхицина (табл. 3). Один пациент не ответил на терапию ни колхицином, ни МТ.

Тяжелых неблагоприятных реакций, послуживших причиной отмены колхицина или МТ, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Хронический артрит при БДПФК считается наиболее сложной для терапии формой заболевания. Помимо

частых приступов артрита, отличительной чертой таких пациентов является отсутствие «светлых промежутков» между периодами обострения, т. е. даже в самый благоприятный период сохраняются признаки воспаления суставов. Потому потребность в анальгетической, противовоспалительной терапии у них существенна и предопределяет необходимость длительного использования НПВП и ГК, что не всегда возможно, принимая во внимание вероятность наличия у части пациентов противопоказаний к такой терапии, особенно исходя из пожилого возраста многих из них. Следует предположить и возможность отсутствия эффекта от подобной терапии: в наше исследование мы включали только пациентов с исходно негативным личным опытом применения НПВП и ГК. При этом какая-либо доказательная база в отношении НПВП и ГК (есть несколько сообщений об успешном применении адренокортикотропного гормона в небольших группах больных) при тяжелых формах БДПФК отсутствует.

Еще одним вариантом длительной терапии, направленной на предотвращение приступов артрита при

Таблица 3 Показатели активности болезни при лечении колхицином и МТ

№ пациента	Исходно DAS44	После 3 мес терапии колхицином		После «отмывки» DAS44	После 3 мес терапии МТ	
		DAS44	улучшение по критериям ACR, %		DAS44	улучшение по критериям ACR, %
1	2,124	1,555	73	2,288	2,455	<20
2	2,36	1,844	78	2,207	1,481	79
3	2,231	1,34	60	1,58	0,686	82
4	2,714	2,038	75	2,644	1,651	74
5	2,634	2,534	<20	2,645	2,653	<20
6	1,784	1,711	<20	1,847	0,76	89
7	2,078	1,535	76	1,713	1,227	54
8	2,315	2,215	<20	2,142	1,774	76
9	2,124	1,535	76	1,847	2,353	<20
10	2,121	1,764	72	1,576	0,82	75

БДПФК, является применение низких доз колхицина (0,5–1,0 мг/сут), однако и здесь доказательства эффективности крайне скудны. Проведено лишь два таких исследования. Первое, включавшее 10 пациентов, показало трехкратное уменьшение числа обострений в течение года наблюдения на фоне приема колхицина по сравнению с предшествующим годом, когда лечение не проводилось [19]. Второе исследование показало хорошую, по сравнению с плацебо, эффективность принимаемого в течение 4 нед колхицина в дозе 1 мг/сут, в отношении интенсивности боли (снижение более чем на 30%) у больных ОА в сочетании с кристаллами ПФК и рецидивирующим синовитом [20]. К недостаткам этой работы можно отнести то, что только у 74% пациентов диагноз был подтвержден выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии.

Первое исследование, продемонстрировавшее потенциальные возможности МТ, было проведено около 10 лет назад как описательное, у пяти пациентов, резистентных к предшествующей «стандартной» терапии [9]. Исследование отличалось длительным периодом наблюдения за пациентами (от 6 до 81 мес), дозы МТ варьировали от 5 до 20 мг/нед. Снижалась частота приступов, уменьшались интенсивность боли, ЧБС и ЧПС.

М. Andres и соавт. [11] наблюдали 10 пациентов, резистентных к предшествующей терапии (среди используемых ранее препаратов — колхицин, НПВП, ГК, противомаларийные средства и сульфасалазин, у большей части больных ранее использовались не менее трех из перечисленных препаратов). Терапия МТ в дозе 7,5–25 мг/нед оценивалась по шкале Ликерта и была во всех случаях признана успешной (в трех случаях получен отличный, в пяти — хороший, в двух — удовлетворительный эффект) [11]. Более объективных данных статья не представляет. Как и в предыдущей работе, был сделан вывод о потенциальных возможностях применения препарата у пациентов с БДПФК при резистентном к иной терапии тяжелом артрите.

Помимо очевидных изъянов при планировании работ, столь оптимистические прогнозы в отношении МТ были оспорены практически вскоре после их появления: в 2008 г. Т.Н. Doan и соавт. [10] сообщили об отсутствии эффекта при использовании МТ у трех пациентов с БДПФК. В 2012 г. А. Finckh и соавт. [12] опубликовали результаты двойного слепого перекрестного рандомизированного

контролируемого исследования, в котором не выявлено каких-либо преимуществ МТ по сравнению с плацебо: 26 пациентов с БДПФК попеременно получали либо МТ 15 мг/нед, либо плацебо в течение 3 мес с последующей заменой одного препарата на другой (всего 25 курсов лечения МТ и 21 — плацебо) [12].

С другой стороны, исследований, сравнивающих эффективность различных препаратов при хронической форме БДПФК, до настоящего времени не было. Кроме того, можно предположить, что использованные в упомянутых выше исследованиях дозы МТ в ряде случаев могли быть субоптимальными для конкретных пациентов, поэтому мы его назначали в больших дозах (20 мг/нед).

В сравнении с цитируемыми выше результаты нашей работы занимают скорее «промежуточное» место. С одной стороны, в большинстве случаев нам удалось получить хороший эффект, с другой — подобный результат наблюдался не у всех пациентов. Важно и то, что по эффективности МТ не уступает максимальным для длительного применения дозам колхицина (1 мг/сут). Использование больших доз чревато увеличением риска неблагоприятных реакций, особенно в пожилом возрасте.

Следует отметить хорошую переносимость терапии как колхицином, так и МТ, однако можно предположить, что отсутствие случаев отмены препаратов из-за неблагоприятных реакций связано с малым числом наблюдаемых нами пациентов.

Необходимо также отметить, что длительность настоящего исследования не позволяет надежно оценить влияние различной противовоспалительной терапии как на клинические проявления БДПФК, так и на исходы (скорость прогрессирования ОА, хирургическое лечение суставов, в том числе эндопротезирование, смертность, риски сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.).

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

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 [Kudayeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
2. Кудяева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):55-9 [Kudayeva 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: 10.14412/1995-4484-2012-710
3. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Experim Rheumatol*. 2005;23:819-28. Available from: <http://www.clinexp-rheumatol.org/article.asp?a=2746>
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;70:563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
5. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thailand*. 1999;82(6):569-76.
6. 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

7. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *New Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2575-84. doi: 10.1056/NEJMr1511117
8. Rosenthal AK, Ryan LM. Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014 May;40(2):343-56 doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.010
9. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:688-92. doi: 10.1002/art.22389
10. Doan TH, Chevalier X, Leparc JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2210-1. doi: 10.1002/art.23552
11. Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471
12. 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;16:458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4
13. Brody M, Böhm I, Bauer R. Mechanism of action of methotrexate: experimental evidence that methotrexate blocks the binding of interleukin 1 beta to the interleukin 1 receptor on target cells. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31(10):667-74. doi: 10.1515/cclm.1993.31.10.667
14. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516
15. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70-9 [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
16. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):199-207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
17. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; May;52(5):888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386
18. Liu YZ, Jackson AP, Cosgrove SD. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(10):1333-40. doi: 10.1016/j.joca.2009.04.022
19. Announ N, Guerne P-A. Treating difflit crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(3):228-34. doi: 10.1007/s11926-008-0037-2
20. Das SK, Mishral K, Ramakrishnan S, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:247-52. doi: 10.1053/joca.2002.0516