

Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Владимиров С.А., Елисеев М.С.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact: Sergey Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 27.08.18



Владимиров С.А. – научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Елисеев М.С. – заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения о болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК).
2. Определение и клинические проявления БДПК.
3. Обзор основных групп препаратов, используемых при лечении БДПК.
4. Биологическая терапия в лечении БДПК.
5. Перспективы патогенетической терапии.
6. Алгоритм лечения острого артрита при БДПК.
7. Алгоритм лечения хронического артрита при БДПК.

Рассмотрены современные средства для лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Обсуждены преимущества и недостатки наиболее широко применяемых медикаментов: нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина, глюкокортикоидов, традиционных иммунодепрессантов, перспективные применения генно-инженерных биологических препаратов.

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

Для ссылки: Владимиров С.А., Елисеев М.С. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):746-752.

CURRENT STRATEGY IN THE TREATMENT OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

The paper considers currently available drugs used to treat calcium pyrophosphate crystal deposition disease. It discusses the advantages and disadvantages of the most widely used drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, glucocorticoids, traditional immunosuppressants, as well as prospects for the use of biologic agents.

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

For reference: Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):746-752 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является результатом их накопления в суставном хряще и развивающегося в результате воспаления иммунного характера. В соответствии с классификационными критериями заболевания, диагноз

БДПК 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]. Несмотря на то

что БДПК является распространенным заболеванием, в литературе ей уделяется мало внимания [2, 3].

Накоплены убедительные данные, говорящие о том, что БДПК связана с возрастом и чаще возникает после 50 лет [3, 4]. При этом чем старше обследуемая популяция, тем выше процент выявления ХК. Так, по данным крупного исследования, проведенного в Англии и включавшего 1727 человек (средний возраст – 63,7 года), частота ХК составила 7%. При этом она повышалась с 3,7% для возрастной категории 55–59 лет до 17,5% у 80–84-летних [5]. Похожие данные получены во Фрамингемском исследовании, в котором оценивали случайную выборку из 1425 человек старше 63 лет: ХК выявлен в 8,1% случаев [6]. По данным испанских авторов [7], распространенность ХК по результатам рентгенологического исследования коленных и лучезапястных суставов, проведенного у пациентов в возрасте ≥60 лет, составила 10%. В США приблизительно 50% людей старше 85 лет имеют рентгенологические признаки ХК [8], а в прицельном исследовании итальянских ученых [9] установлено, что артрит, ассоциированный с отложением кристаллов ПФК, занимает третье место среди всех воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы. При обследовании 150 пациентов с острым артритом мы выявили БДПК в 30% случаев [10].

Клинические проявления БДПК вариабельны и зачастую имитируют другие ревматические болезни. В 2011 г. экспертный совет Европейской антиревматической лиги (EULAR) с целью создания оптимального алгоритма диагностики заболевания предложил более точную терминологию. Она характеризует различные клинические фенотипы БДПК и включает 4 варианта болезни: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, хронический артрит и остеоартрит (ОА) с кристаллами ПФК [11].

Для лечения используются как нефармакологические, так и фармакологические методы в соответствии с клиническими фенотипами и факторами риска [12]. Так, при бессимптомной форме БДПК следует ограничиться терапией заболеваний, являющихся причиной обменных нарушений, способствующих образованию кристаллов ПФК. Лечение ОА с кристаллами ПФК проводится так же, как и при ОА без кристаллов, а при острой и хронической формах заболевания в большинстве случаев требуется дифференцированный подход.

В любом случае, в отличие от другого микрокристаллического артрита – подагры, не разработано лекарственных препаратов, способных влиять на кристаллообразование при БДПК [13]. Поэтому используются лишь симптоматические средства. Несмотря на высокую распространенность БДПК, полиморфизм симптомов, диктующий необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы терапии, исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов при БДПК, крайне малочисленны. К сожалению, большинство рекомендаций по лечению, в том числе международных, основаны на клиническом опыте, а не на контролируемых исследованиях. Тем не менее список лекарственных средств, применяемых при БДПК, достаточно широк: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, низкие дозы глюкокортикоидов (ГК), гидроксихлорохин (ГХ), метотрексат (МТ), генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ1) [14]. Также есть данные об эффективности препаратов магния у пациентов с БДПК при нали-

чий гипомagneмии и применении адренокортикотропного гормона (АКТГ) [15–17].

Рассмотрим подробнее наиболее широко используемые группы препаратов и их место в терапии БДПК.

Колхицин

Колхицин, наряду с НПВП, является препаратом первой линии для лечения острого приступа при микрокристаллических артритах [18]. Однако доказательства рациональности применения НПВП и колхицина приведены по аналогии с острым артритом при подагре, так как число работ, посвященных использованию колхицина при БДПК, минимально. Необходимо подчеркнуть, что классическая схема лечения колхицином (1 мг, далее по 0,5 мг каждые 2 ч до возникновения неблагоприятных реакций – НР – или выздоровления) устарела и не может использоваться из-за осложнений, возникающих в подавляющем большинстве случаев. Эффективность и безопасность применения низких доз колхицина доказаны при подагре; экстраполяция на острый артрит с кристаллами ПФК проведена экспертами. Длительность терапии зависит от эффекта и развития НР.

При дозозависимой токсичности была показана равная эффективность малых и высоких доз препарата при микрокристаллических артритах [19].

При лечении хронического артрита колхицин, как правило, назначается по 1 мг/сут, но данные по использованию такой терапии слишком ограничены и не позволяют доказать ее эффективность [20]. Следует упомянуть два исследования. Первое, на 10 пациентах, показало трехкратное уменьшение частоты обострений в течение года наблюдения после приема колхицина по сравнению с прошлым годом, когда лечение не проводилось [21]. Другое исследование показало более высокую эффективность колхицина в дозе 1 мг/сут в течение 4 нед по сравнению с плацебо. Препарат обеспечивал снижение интенсивности боли более чем на 30% у больных ОА с кристаллами ПФК и рецидивирующим синовитом [22]. У 74% пациентов диагноз был подтвержден выявлением кристаллов ПФК в СЖ методом поляризационной микроскопии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Клинический опыт подтверждает эффективность НПВП при артрите, связанном с БДПК, однако клинических рандомизированных исследований по применению НПВП при этом заболевании нет. Несмотря на это НПВП рекомендуются в качестве одного из первых средств лечения острого артрита при БДПК. Нет никаких доказательств, демонстрирующих различия эффективности разных НПВП. При БДПК могут назначаться как неселективные НПВП, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2. Вероятно, раннее начало терапии НПВП в максимальных терапевтических дозах является ключом к быстрому успеху. Учитывая, что большинство пациентов – пожилые люди, профиль безопасности НПВП должен быть тщательно рассмотрен до того, как они будут рекомендованы. Например, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что риск токсического действия ибупрофена и напроксена был выше, чем у целекоксиба [23]. Также есть данные о применении амтолметина гуацина у пациента с сочетанием подагры и БДПК для купирования приступа артрита и дальнейшей профилактики обострений заболевания на протяжении 6 мес (приступов)

артрита зарегистрировано не было, боли в суставах не беспокоили) [24]. В другом проведенном нами рандомизированном исследовании на 20 больных с БДПК (у 11 пациентов выявлялся ОА с кристаллами ПФК, у 5 — острый артрит и у 4 — хронический) оценивалась эффективность применения 4-недельного курса терапии мелоксикамом, который назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем — внутрь в дозе 7,5 мг 1 раз в день. Из 4 пациентов с хроническим артритом двое отметили существенное уменьшение боли (один из них оценил эффективность терапии как хорошую и один — как удовлетворительную), двое пациентов посчитали результат лечения неудовлетворительным. У всех этих больных число припухших суставов уменьшилось, у одной пациентки к концу исследования артрит был купирован. Острый приступ артрита был купирован в течение 10 дней у всех пациентов. У всех 11 больных с ОА с кристаллами ПФК уменьшилась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при движении и в покое, снизился индекс WOMAC [25].

НПВП являются основными препаратами для лечения больных ОА с кристаллами ПФК и в тех случаях, когда симптоматика болезни определяется только ОА.

У большинства пациентов нет необходимости в поддерживающей терапии, но часть больных — с часто рецидивирующим острым или хроническим артритом — нуждаются в непрерывном лечении. Дальнейшие клинические исследования необходимы для определения доли таких пациентов [26].

Глюкокортикоиды

ГК широко используются в лечении острого артрита. Одной из причин их частого применения является то, что он встречается у пожилых пациентов, которым назначение НПВП и колхицина часто бывает противопоказано. Внутрисуставное введение ГК может быть особенно полезно при лечении острого моно- или олигоартрита [18, 27]. Однако следует помнить, что острый артрит при БДПК может сочетаться с септическим артритом и ГК не следует использовать до тех пор, пока инфекция не будет исключена [28].

В небольшом неконтролируемом исследовании у 27 пациентов с острым артритом сравнивали эффективность внутримышечных инъекций бетаметазона (7 мг), внутривенного введения метилпреднизолона (125 мг) и приема диклофенака внутрь в дозе 150 мг в сутки в течение 3 дней, а затем еще 3 дня, используя половину первоначальной дозы. Было показано, что ГК могут купировать сильную боль более эффективно, чем НПВП. Единичные рецидивы артрита отмечены во всех группах, эффективность внутривенного и внутримышечного введения ГК не различалась [28].

В другом неконтролируемом исследовании представлены результаты лечения 14 пациентов с острым артритом при БДПК (12 из них были противопоказаны НПВП). После одной или двух внутримышечных инъекций триамцинолона у всех больных отмечалось клиническое улучшение с уменьшением боли по ВАШ не менее чем на 50% в течение 14 дней, без значительных НР. У большинства пациентов максимальный клинический эффект был достигнут на 3-й и 4-й день после инъекции, тем не менее, чтобы купировать симптомы артрита, в шести случаях потребовалась вторая инъекция [29].

В двух работах изучались результаты применения АКТГ. В первом ретроспективном исследовании оценивалась эффективность парентерального введения АКТГ у 38 пациентов с острым микрокристаллическим артритом (из них пять — с БДПК). Показания для использования АКТГ включали выраженную сердечную и почечную недостаточность, неэффективность НПВП. Артрит был купирован в среднем за 4,2 дня [16]. В другом ретроспективном исследовании внутримышечное введение 1 мг АКТГ быстро купировало острый артрит у 13 из 14 пациентов с БДПК без какого-либо неблагоприятного воздействия [17].

Данные, которые подтвердили бы целесообразность применения низких доз ГК для лечения связанного с БДПК хронического артрита, отсутствуют, и основанием для их применения является только мнение экспертов [18]. Сравнение эффективности различных пероральных доз ГК при БДПК не проводилось, и при назначении следует исходно использовать низкие дозы (5–10 мг/сут) преднизолона.

Гидроксихлорохин

ГХ обладает широким спектром терапевтического воздействия и имеет своеобразные молекулярные механизмы фармакологической активности. В терапевтических концентрациях проявляются многочисленные эффекты в отношении клеточных иммунных реакций и синтеза провоспалительных цитокинов, препарат обладает способностью стабилизировать мембраны лизосом, подавлять хемотаксис лейкоцитов и образование супероксидных радикалов, снижать синтез фибронектина и фибриногена, а также влиять на апоптоз [30]. Анализ имеющихся в настоящее время данных свидетельствует о наличии у ГХ противовоспалительного, иммуномодулирующего, фотопротективного, антиоксидантного, антимикробного, антиагрегантного, гипополипидемического, гипогликемического и анальгетического действия.

Проведено одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование на 36 пациентах с БДПК, в котором отмечалось 30% уменьшение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов на фоне лечения ГХ в течение 6 мес [31]. Однако для подтверждения этих данных необходимы более крупные исследования.

Метотрексат

В нескольких работах изучалась возможность использования при БДПК МТ.

Первое исследование, продемонстрировавшее потенциальные возможности МТ, было проведено более 10 лет назад как описательное. Препарат использовался у 5 пациентов, резистентных к предшествующей терапии [32]. Они наблюдались в течение длительного времени (от 6 до 81 мес), дозы МТ варьировали от 5 до 20 мг в неделю. Снижалась частота приступов, уменьшалась интенсивность боли, ЧБС и ЧПС.

М. Andres и соавт. [33] наблюдали 10 пациентов, резистентных к предшествующей терапии. Эффективность МТ в дозе 7,5–25 мг в неделю оценивалась по шкале Ликерта, и во всех случаях лечение было признано успешным (в трех случаях получен отличный, в пяти — хороший, в двух — удовлетворительный эффект). Как и в предыдущей работе, был сделан вывод о потенциальных возможностях применения препарата у пациентов с БДПК при резистентном к иной терапии тяжелом артрите.

Столь оптимистические прогнозы в отношении МТ были оспорены вскоре после их появления: в 2008 г. Т.Н. Doan и соавт. [34] сообщили об отсутствии эффекта при использовании МТ у трех пациентов с БДПК. В 2012 г. А. Finckh и соавт. [35] опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования, в которое были включены 26 пациентов с БДПК. Авторы не выявили каких-либо преимуществ МТ (15 мг/нед) по сравнению с плацебо.

В 2015 г. Е. Pascual и соавт. [36] провели анализ представленных выше работ. Ими было выдвинуто предположение, что кристаллы ПФК не могут быть причиной симптомов у некоторых пациентов, получавших МТ с хорошим ответом. Кристаллы ПФК – это обычное явление у пожилых пациентов, они встречаются у 16–43% лиц старше 80 лет [5–7]. Кристаллы ПФК могут обнаруживаться в СЖ или как ХК по данным рентгенографии у пациентов с другими типами артрита. Описание стойкого полиартрита как варианта БДПК («псевдоревматоидный артрит», по D. McCarty) позволяет классифицировать серонегативный ревматоидный артрит (РА) у пожилых пациентов с ХК или кристаллами ПФК в СЖ как проявление БДПК. Тем не менее ответ на МТ у таких пациентов можно объяснить, если рассматривать такие случаи как сочетание серонегативного РА и кристаллов ПФК. Интересно, что они были обнаружены при цитоцентрифугировании СЖ у 20 (17,7%) пациентов с РА. [37]. В другом исследовании кристаллы ПФК были обнаружены в небольшой, но значительной части (8,29%) образцов СЖ при различных заболеваниях суставов, включая РА [38].

В проведенном нами контролируемом проспективном перекрестном исследовании 10 пациентов с хроническим артритом при БДПК в начальный период лечения в течение 3 мес получали колхицин по 1 мг/сут с последующей «отмывкой» в течение 1 мес и далее в течение 3 мес проводилось лечение МТ в дозе 20 мг/нед подкожно [39]. В большинстве случаев нам удалось получить хороший эффект, при этом по эффективности МТ не уступал максимальным для длительного применения дозам колхицина (1 мг/сут).

До тех пор пока не будет получена более достоверная информация, представленные данные можно рассматривать как основание для назначения МТ при полиартикулярном ревматоидоподобном хроническом артрите у пациентов с БДПК.

Генно-инженерные биологические препараты

Главным индуктором развития острого воспаления у больных микрокристаллическими артритами является стимуляция кристаллами синтеза ИЛ1β путем активации цитозольного белка криопирин (NLRP3), в свою очередь, активирующего каспазу 1, под действием которой и образуется активная форма ИЛ1β, стимулирующая различные типы клеток – эффекторов воспаления [40–42].

На сегодняшний день доступны только публикации об эффективности анакинры (ингибитора ИЛ1β) при острых и хронических артритах у пациентов с БДПК [43–49]. Данных о применении другого ингибитора ИЛ1β (канакиумаба) нет.

Имеется сообщение о двух пациентах с хроническим артритом при БДПК и идиопатическим гиперостозом скелета, получавших в течение 9 лет ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНОα) инфликсимаб, инфузии которого купировали артрит и уменьшали интенсивность болей в суставах и позвоночнике [50].

Описаны также два случая хронического артрита при БДПК (один из них – в сочетании с кристаллами моноурата натрия) у пожилых женщин, который, несмотря на плохую переносимость и неэффективность ранее проводимой терапии ингибитором ИЛ1β, был купирован применением ингибитора рецептора ИЛ6 тоцилизумаба [51]. Ранее было показано, что кристаллы ПФК индуцировали продукцию ИЛ6 синовиоцитами и моноцитами даже в более высоких титрах, чем ИЛ1β [52]. Причина эффективности блокады рецептора ИЛ6, при неэффективности ингибитора ИЛ1β, нуждается в дальнейших исследованиях. В любом случае, эти предварительные данные предлагают новый терапевтический вариант для пациентов с БДПК.

Патогенетическая терапия

Эктонклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1 (ЭНПФ1) является основным фактором, определяющим внеклеточный уровень пирофосфата, и потенциальной мишенью для вмешательств, направленных на предотвращение и лечение БДПК. Недавно был синтезирован и описан новый специфический ингибитор ЭНПФ1 – SK4A. Хрящевая ткань, хондроциты и хрящевые матриксные везикулы (МВ) были получены от пациентов с ОА, которым проводилось эндопротезирование суставов. Воздействие SK4A на жизнеспособность клеток анализировали с помощью колориметрического количественного анализа клеток с применением соли тетразолия (ХТТ). Индуцированное аденозинтрифосфатом (АТФ) осаждение кальция в культивируемых хондроцитах визуализировалось и определялось количественно окрашиванием ализариновым красным S. Было показано, что SK4A не был токсичен для хондроцитов и стабилен в культуральной среде и плазме человека. SK4A эффективно ингибирует активность ЭНПФ1 во всей хрящевой ткани, хондроцитах и МВ и снижает осаждение кальция, индуцированного АТФ. Таким образом, нуклеотидные аналоги, такие как SK4A, могут быть разработаны в качестве мощных и специфических ингибиторов ЭНПФ1 с целью снижения уровня внеклеточного пирофосфата в человеческом хряще с целью профилактики и лечения БДПК [53].

Мы считаем рациональным использование следующего алгоритма лечения острого и хронического артрита при БДПК (рис. 1 и 2). Препаратом первой линии является

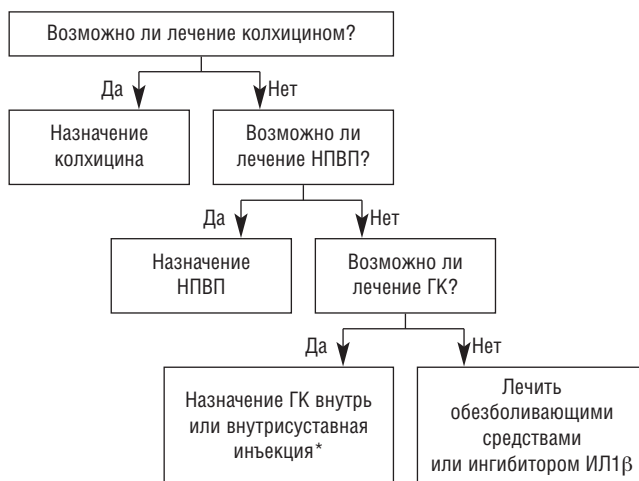


Рис. 1. Алгоритм лечения острого артрита при БДПК.

* – при моно- или олигоартрите

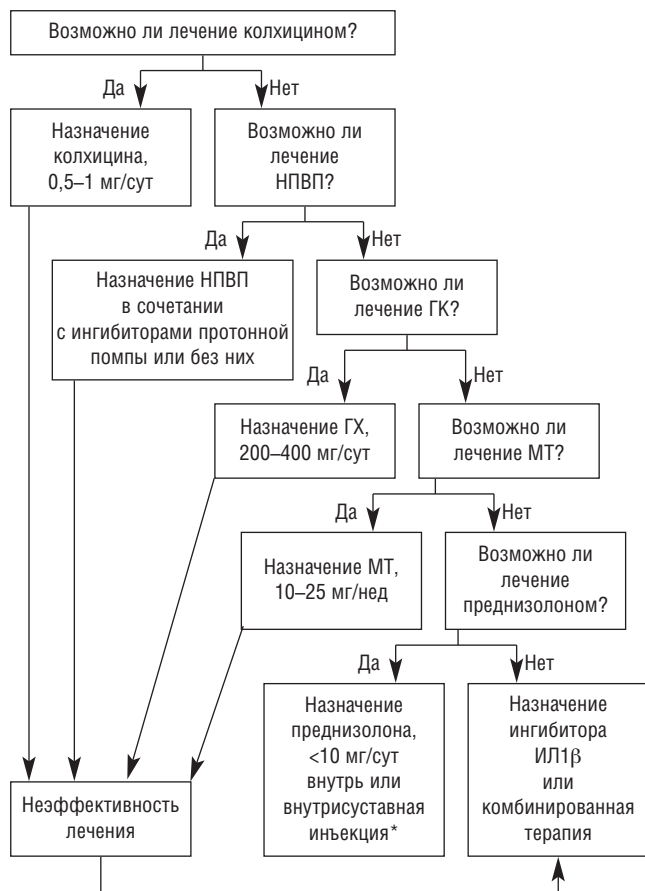


Рис. 2. Алгоритм лечения хронического артрита при БДПК.

* – при моно- или олигоартрите

ся колхицин в дозе 1 мг/сут, при неэффективности или противопоказаниях для использования колхицина следует рассматривать вопрос о назначении НПВП с ингибитором

ЛИТЕРАТУРА

- Hollander JL, Jassar RA, McCarty DJ. Synovianalysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-4.
- Кудаева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy. In: Hochberg M, ed. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. P. 1937-50
- Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol*. 1989;16(9):1241-5.
- Sanmarti R, Panella D, Brancos MA, et al. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:418-22. doi: 10.1136/ard.52.6.418
- Saadeh C. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. Medscape, 09.2009. Доступно по ссылке: <https://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
- 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 Exp Rheumatol*. 2005;23:819-28.
- Елисеев МС, Владимиров СА. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):375-8 [Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(4):375-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, 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
- Rosenthal AK, Ryan LM. Crystal arthritis: calcium pyrophosphate deposition-nothing 'pseudo' about it! *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):257-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.50

протонной помпы или без него в максимально переносимых дозах. При неэффективности или противопоказаниях для назначения НПВП возможно назначение ГК (при моно- или олигоартрите они могут вводиться внутрисуставно). При неэффективности этой терапии острого артрита следует рассмотреть вопрос о назначении обезболивающих препаратов или ингибиторов ИЛ1β.

При неэффективности или противопоказаниях для назначения колхицина и НПВП при хроническом артрите возможно назначение ГК по 200–400 мг/сут, а при неэффективности или противопоказаниях для применения ГК (тяжелое поражение глаз) может быть использован МТ в дозе 10–25 мг/нед. При неэффективности или плохой переносимости МТ следует рассматривать назначение низких доз ГК (5–10 мг/сут). При моно- или олигоартрите возможно их внутрисуставное введение. При неэффективности такого лечения следует решить вопрос о назначении комбинированной терапии или ингибитора ИЛ1β.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что, хотя имеющийся медикаментозный арсенал в большинстве случаев является достаточным для выбора оптимальной терапии БДПК, выбор этот не всегда очевиден и имеющихся данных явно недостаточно для окончательного решения данной проблемы, особенно принимая во внимание пожилой возраст большинства больных, при котором выбор тактики лечения особенно затруднителен.

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.

13. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;6:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
14. Sivera F, Andres M, Pascual E. Current advances in therapies for calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):140-4. doi: 10.1097/BOR.0000000000000252
15. Doherty M, Dieppe PA. Double blind, placebo controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:106-7. doi: 10.1136/ard.42.Suppl_1.106
16. Ritter K, Kerr LD, Valeriano-Marcet J, Spiera H. ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol.* 1994;21(4):696-9.
17. Daoussis D, Antonopoulos I, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. ACTH as first line treatment for acute calcium pyrophosphate crystal arthritis in 14 hospitalized patients. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):98-100. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.006
18. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High-vs low-dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebocontrolled, dose comparison colchicine trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060-8. doi: 10.1002/art.27327
20. 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
21. Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol.* 1986;13(4):804-5.
22. Das SK, Mishra K, Ramakrishnah 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. *Osteoarthr Cartilage.* 2002;10:247-52. doi: 10.1053/joca.2002.0516
23. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1415-22 doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.028
24. Елисеев МС, Желябина ОВ. Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2017;(1):44-7 [Eliseev MS, Zhelyabina OV. The combination of gout and the disease of calcium pyrophosphate deposition: the difficulties of diagnosis and treatment. *RMZh. Meditsinskoe Obozrenie.* 2017;(1):44-7 (In Russ.)].
25. Елисеев МС, Владимиров СА. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных пирофосфатной артропатией. Современная ревматология. 2011;5(3):34-6 [Eliseev MS, Vladimirov SA. Use of meloxicam (Amelotex®) in patients with pyrophosphate arthropathy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011;5(3):34-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-682
26. Andres M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: Options and Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Apr 19;20(6):31. doi: 10.1007/s11926-018-0739-z
27. Rosenthal AK. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):158-62. doi: 10.1097/BOR.0b013e3280145289
28. Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(4):248-54.
29. Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, et al. Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1168-70.
30. Potvin F, Petitclerc E, Marceau F. Mechanisms of action of anti-malarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immun.* 1997;158:1872-9.
31. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, doubleblind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr Ther.* 1997 May;23(5):327-31.
32. 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
33. 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.0b013e328182611471
34. 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
35. 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
36. Pascual E, Andres M, Sivera F. Methotrexate: should it still be considered for chronic calcium pyrophosphate crystal disease? *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 1;17:89. doi: 10.1186/s13075-015-0598-1
37. Theiler G, Quehenberger F, Rainer F, et al. The detection of calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using the cytospin technique: prevalence and clinical correlation. *Rheumatol Int.* 2014;34:137-9. doi: 10.1007/s00296-012-2608-9
38. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2013;80:287-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.006
39. 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 = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):196-201 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
40. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
41. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
42. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2575-84. doi: 10.1056/NEJMr1511117
43. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2008;58:631-3. doi: 10.1002/art.23119
44. Announ N, Palmer G, Guerne PA, Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:424-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.001
45. Couderc M, Mathieu S, Glace B, Soubrier M. Efficacy of anakinra in articular chondrocalcinosis: report of three cases. *Joint Bone Spine.* 2012;79:330-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.017

46. Molto A, Ea HK, Richette P, et al. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:621-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
47. Diamantopoulos AP, Brodin C, Hetland H, Haugeberg G. Interleukin 1 β blockade improves signs and symptoms of chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis resistant to treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:310-1. doi: 10.1097/RHU.0b013e31826149a2
48. Ottaviani S, Brunier L, Sibilgia J, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80:178-82. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
49. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: a case series and review of the literature. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
50. Bruges-Armas J, Bettencourt BF, Couto AR, et al. Effectiveness and safety of infliximab in two cases of severe chondrocalcinosis: nine years of follow-up. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014:536856. doi: 10.1155/2014/536856
51. Quilis N, Andres M, Vela P, Pascual E. Interleukin-6 pathway blockade as an option for managing refractory cases of crystal arthritis: two cases report. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):377-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.008
52. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1443-52. doi: 10.1002/anr.1780321114
53. Danino O, Svetitsky S, Kenigsberg S, et al. Inhibition of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1: implications for developing a calcium pyrophosphate deposition disease modifying drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1472-80. doi: 10.1093/rheumatology/key092

Вопросы для самоконтроля

1. Кристаллы ПФК при БДПК накапливаются преимущественно в:
 - А. Полости сустава
 - Б. Суставном хряще
 - В. Синовиальной оболочке
 - Г. Субхондральной кости
2. К фенотипам БДПК не относится:
 - А. Острый артрит
 - Б. Лантоническая форма
 - В. ОА с кристаллами ПФК
 - Г. РА с кристаллами ПФК
3. Лечение БДПК:
 - А. Симптоматическое
 - Б. Направлено на снижение кристаллообразования
 - В. Основано на коррекции рациона питания
 - Г. Не разработано
4. Для купирования острого артрита при БДПК не используются:
 - А. НПВП
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Колхицин
 - Г. ГК
5. Рекомендуемая суточная доза колхицина при лечении хронического артрита:
 - А. 2–3 мг
 - Б. 4 мг
 - В. 0,25 мг
 - Г. 0,5–1 мг
6. НПВП являются основным методом лечения БДПК:
 - А. При лантонической форме БДПК
 - Б. При ОА с кристаллами ПФК
 - В. У пациентов моложе 55 лет
 - Г. При сочетании БДПК с РА
7. В качестве препарата первой линии терапии хронического артрита при БДПК используют:
 - А. Колхицин
 - Б. ГХ
 - В. МТ
 - Г. Любой из перечисленных
8. МТ пациентам с хроническим артритом назначают:
 - А. При частоте приступов артрита >2 в год
 - Б. В качестве препарата первой линии терапии
 - В. При неэффективности колхицина, НПВП и ГХ
 - Г. При назначении биологических препаратов
9. Назначение низких доз ГК *per os* при хроническом артрите у пациентов с БДПК рационально при:
 - А. Неэффективности предшествующей терапии колхицином, ГХ, МТ
 - Б. Олигоартрите
 - В. Вовлечении суставов кистей
 - Г. Наличии противопоказаний к ингибиторам ИЛ1
10. Имеются данные об эффективности применения у пациентов с БДПК:
 - А. Препаратов калия
 - Б. Препаратов кальция
 - В. Ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов)
 - Г. Препаратов магния

Ответы — на с. 804