

# Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов

Петров А.В., Матвеева Н.В., Петров А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым, Россия  
295006 Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia  
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea 295006

**Контакты:** Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

**Contacts:** Andrey Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 23.10.18

**Цель исследования** — оценка взаимосвязи между выявлением в гиалиновом хряще коленных суставов (КС) гиперэхогенных депозитов (ГД) при ультрасонографии у больных остеоартритом (ОА) КС, клиническими проявлениями и структурными изменениями по данным ультрасонографии и рентгенографии КС.

**Материал и методы.** Был проведен проспективный анализ данных клинического, рентгенологического и ультрасонографического исследования 114 больных ОА КС. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 32 пациента с ГД, выявленными хотя бы в одном из КС, а во 2-ю — 82 больных без ГД; 32 больных 1-й группы и 34 больных 2-й группы наблюдались в течение 2 лет. Была проведена сравнительная оценка исходных клинических проявлений (индекс WOMAC), рентгенологических данных и ультрасонографических показателей состояния субхондральной кости, гиалинового хряща и степени синовиального воспаления между группами больных в начале периода наблюдения и через 2 года. Критериями исключения служили другие заболевания суставов; приступообразное течение воспалительного процесса в КС; травмы и операции на КС в анамнезе; СОЭ по Вестергрену >20 мм/ч, уровень мочевой кислоты >360 мкмоль/л и С-реактивного белка >5 мг/л.

**Результаты и обсуждение.** ГД в гиалиновом хряще были обнаружены у 28,1% больных ОА КС. Через 2 года у всех больных ГД сохранялись, а у 5,6% наблюдаемых пациентов они были обнаружены впервые. У 13 больных с ГД в гиалиновом хряще исследовалась синовиальная жидкость и во всех случаях были идентифицированы кристаллы пирофосфата кальция при фазово-контрастной микроскопии. Наличие ГД в гиалиновом хряще больных ОА КС сопровождалось ультрасонографическими признаками более выраженного синовита и ассоциировалось с более высоким темпом роста остеофитов при отсутствии динамики толщины гиалинового хряща по данным ультрасонографии и ширины суставной щели по данным рентгенографии.

**Заключение.** Наличие ГД в гиалиновом хряще больных ОА КС по данным ультразвукового исследования может быть связано с депонованием кристаллов пирофосфата кальция и ассоциируется со стойким синовитом и ускорением роста остеофитов.

**Ключевые слова:** остеоартрит; пирофосфат кальция; гиперэхогенные депозиты; синовит; ультрасонография. **Для ссылки:** Петров АВ, Матвеева НВ, Петров АА. Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):33-37.

## ASSESSMENT OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF ULTRASONOGRAPHIC DETECTION OF HYPERECHOGENIC DEPOSITS IN HYALINE CARTILAGE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Petrov A.V., Matveeva N.V. Petrov A.A.

**The aim** of the study was to assess the relationship between the detection of hyperechogenic deposits (HD) in the hyaline cartilage of the knee joints (KJ) at ultrasonography in patients with osteoarthritis (OA), clinical manifestations and structural changes according to KJ ultrasonography and radiography.

**Material and methods.** A prospective analysis of clinical, radiological and ultrasonographic data of 114 patients with knee OA was conducted. The patients were divided into two groups: 32 patients with HD detected in at least one of the KJ, and 82 patients without HD; 32 patients of the 1st group and 34 patients of the 2nd group were observed for 2 years. A comparative assessment of initial clinical manifestations (WOMAC index), x-ray data and ultrasonographic parameters of the subchondral bone, hyaline cartilage and the degree of synovial inflammation in the groups of patients at the beginning of the study and after 2 years was carried out. The exclusion criteria were other joint diseases; paroxysmal course of the inflammatory process in KJ; trauma and history of operations on KJ; ESR >20 mm/h, uric acid level >360 μmol/l and C-reactive protein >5 mg/l.

**Results and discussion.** HD in hyaline cartilage was found in 28.1% of patients with knee OA. After 2 years HD remained in all patients having them at inclusion, and in 5.6% of the patients they were found for the first time. In 13 patients with HD in hyaline cartilage, synovial fluid was studied and in all cases calcium pyrophosphate crystals were identified by phase-contrast microscopy. The presence of HD in the hyaline cartilage of patients with knee OA was accompanied by more pronounced ultrasonographic signs of synovitis and was associated with a higher rate of osteophytes growth in the absence of the changes of the hyaline cartilage thickness according to the ultrasonography and the width of the joint space according to x-ray.

**Conclusion.** The presence of HD in the hyaline cartilage of patients with knee OA according to ultrasound examination may be associated with the deposition of calcium pyrophosphate crystals and is associated with persistent synovitis and accelerated growth of osteophytes.

**Keywords:** osteoarthritis; calcium pyrophosphate; hyperechogenic deposits; synovitis; ultrasonography.

**For reference:** Petrov AV, Matveeva NV, Petrov AA. Assessment of clinical significance of ultrasonographic detection of hyperechogenic deposits in hyaline cartilage in patients with knee osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):33-37 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-33-37

В патогенезе остеоартрита (ОА) участвуют многие воспалительные, механические, биохимические, гормональные, генетические и конституциональные факторы, которые обуславливают гетерогенность патологических структурных изменений суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки (СО) и сухожильно-связочного аппарата суставов [1, 2]. В последние годы в зависимости от преобладания того или иного патогенетического фактора выделено несколько фенотипов ОА, среди которых особые дискуссии вызывает существование кристалл-индуцированного воспалительного фенотипа [3]. У многих больных ОА в синовиальной жидкости (СЖ) и суставном хряще при помощи различных методов: поляризационной микроскопии СЖ, рентгенографии и ультразвукового исследования (УЗИ), морфологического исследования суставного хряща, в том числе при помощи электронной микроскопии, — выявляются кальцийсодержащие кристаллы, в основном пирофосфата кальция (ПФК) и основных фосфатов кальция (ОФК) [4, 5]. В этом случае часто речь идет о сочетании ОА и пирофосфатной артропатии (ПФА) или хондрокальциноза. При этом клиническое ведение больных с острым и рецидивирующим активным кристалл-индуцированным воспалением после обнаружения в СЖ кристаллов ПФК традиционно рассматривается в рамках диагностических и терапевтических рекомендаций, выработанных для ПФА. В то же время бессимптомные и субклинические формы ПФА, такие как ОА с ПФА и бессимптомная форма, где явное активное кристалл-индуцированное воспаление отсутствует, интересуют ревматологов в аспекте возможного негативного влияния депонирования кристаллов на структурное прогрессирование ОА [6, 7]. Хотя у многих больных ОА с явлениями хондрокальциноза степень выраженности структурных изменений хряща и субхондральной кости минимальна, во многих работах (в основном, экспериментальных) было показано, что отложение кристаллов ПФК и ОФК в патологически модифицированный хрящ у больных ОА может индуцировать низкоуровневое воспаление СО за счет индукции синтеза хондроцитами, фибробластами и синовиоцитами оксида азота, простагландинов, провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6, и повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [8–12]. Кристаллы солей также могут оказывать влияние на функции остеобластов и остеокластов, способствуя локальной резорбции и ремоделированию субхондральной кости [12, 13].

В последние годы, с внедрением в клиническую практику высокочастотных ультрасонографических датчиков (18–22 МГц), появилась возможность обнаруживать в гиалиновом хряще кристаллы ПФК в виде гиперэхогенных линейно расположенных точечных или глыбчатых включений. При этом хондрокальциноз может быть обнаружен у значительно большего числа пациентов, чем при использовании рентгенографии. Многие исследователи отмечают высокую чувствительность метода, принимая во внимание возможность выявления с помощью высокочастотного УЗИ минимальных отложений кристаллов [14–17]. В то же время клиническая значимость факта выявления гиперэхогенных депозитов (ГД) в гиалиновом хряще больных ОА, так же как их связь с особенностями структурных изменений хряща и субхондральной кости, в настоящее время практически не изучена.

**Цель** исследования — оценка взаимосвязи между выявлением при УЗИ ГД в гиалиновом хряще больных ОА коленных суставов (КС), клиническими проявлениями и структурными изменениями по данным УЗИ и рентгенографии КС.

### Материал и методы

В основу работы положен анализ данных наблюдения за 114 больными с диагнозом ОА КС, установленным по критериям Американской коллегии ревматологов (1986) [18]. Больные включались в исследование после подписания формы информированного согласия, одобренной комиссией по этике Медицинской академии им. С.И. Георгиевского. Критериями исключения являлись другие заболевания суставов; рецидивы острого воспаления КС и других суставов с быстрым нарастанием боли (при ходьбе) и припухлости сустава в течение первых 24–48 ч до максимума; уровень мочевой кислоты в крови  $>360$  мкмоль/л, С-реактивного белка (СРБ)  $>5$  мг/л, перенесенные травмы и операции на КС; СОЭ по Вестергрену  $>20$  мм/ч; IV рентгенологическая стадия ОА КС по классификации Kellgren–Lawrence, а также системная или локальная гормональная терапия за 3 мес до начала исследования.

Среди наблюдаемых больных было 40 мужчин и 74 женщины. Средний возраст больных составил 62,4 года, средняя масса тела — 84,4 кг, средний рост — 165,8 см. При рентгенографии у 21 больного определялась I стадия ОА КС, у 64 — II, а у 29 — III. Медиана толщины медиального отдела суставной щели КС составляла 2,1 [1,7; 2,5] мм. Больным проводились клинические и лабораторные обследования, для оценки выраженности симптоматики ОА применялся опросник WOMAC.

Всем больным проводилось УЗИ с использованием аппарата MyLab 50 в режиме серой шкалы линейным датчиком (частота — 18 МГц) и энергетического доплера с частотой импульсов 6,6 МГц. В гиалиновом хряще при УЗИ ГД выявлялись в виде дискретных гиперэхогенных глыбок и линейно расположенных гиперэхогенных точечных структур с минимальной суммарной протяженностью  $>5$  мм в одном КС, расположенные внутри гипоехогенного слоя гиалинового хряща вдоль линии кости, которые не выходили за границы гиалинового хряща и не исчезали при разных углах наклона датчика [15, 16] (рис. 1 и 2).

Также проводилось изучение состояния КС, оценивались ее максимальная толщина, наличие свободной жидкости в полости сустава и распределение доплеровского сигнала внутри СО. По данным УЗИ были выделены следующие критерии определения степени активности синовита: 1-я степень — утолщение СО до 3 мм, отсутствие доплеровских сигналов и признаков накопления свободной жидкости в полости сустава; 2-я степень — максимальная толщина СО от 3 до 6 мм, и/или единичные доплеровские сигналы в проекции СО, и/или наличие свободной жидкости в полости сустава до 10 мл; 3-я степень — утолщение СО  $>6$  мм, и/или наличие множественных и сливных доплеровских сигналов в проекции СО, и/или объем свободной жидкости в полости сустава  $>10$  мл. При наличии возможности выполнялась диагностическая пункция КС и проводилась фазово-контрастная микроскопия СЖ с применением микроскопа Amscope T610-PH-3 40X-1000X 3MP.

При УЗИ КС изучались толщина гиалинового хряща по верхнему контуру надколенника (ВКН), контуру медиального мыщелка большеберцовой кости (ММББК), латерального мыщелка большеберцовой кости (ЛМББК) и заднему контуру медиального надмыщелка бедренной кости (ЗКМНБК), оценивались количество и размеры остеофитов в области суставных поверхностей бедренных и большеберцовой костей. Определялся размер наибольшего остеофита и проводилось ранжирование пациентов три группы: пациенты с мелкими (до 2 мм), со средними (от 2 до 5 мм) и крупными (>5 мм) остеофитами. В случае поражения обоих КС оценивался сустав с наличием ГД в гиалиновом хряще и более выраженным синовитом.

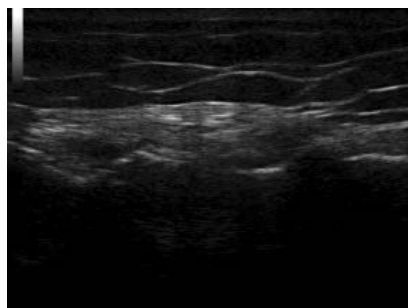
В зависимости от наличия в гиалиновом хряще ГД больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 32 пациента с ГД хотя бы в одном из КС, а во 2-ю — 82 больных без ГД.

Все больные 1-й группы (n=32) и 34 больных 2-й группы, которые были сопоставимы по исходной выраженности структурных изменений КС, прошли повторное обследование через 2 года. В течение 2 лет все больные получали комплексное лечение, включавшее применение хондроитина сульфата (ХС) в суточной дозе 750–1200 мг и/или глюкозамина сульфата (ГС) в суточной дозе 1500 мг (пациенты принимали их на протяжении как минимум 6 мес в течение каждого года), диацереин 50–100 мг/сут или пиаскледин 300 мг/сут (диацереин и пиаскледин применялись на протяжении не менее 6 мес в течение каждого года), методы физической реабилитации и по потребности парацетамол (до 3 г/сут) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После двухлетнего наблюдения больным проводились рентгенография КС в прямой проекции, общеклиническое, лабораторное обследование и УЗИ. Также определялась потребность больных в приеме НПВП по индексу, в котором суммарная доза принятых препаратов с учетом количества дней и суточной дозы оценивалась от 0 до 100 [19].

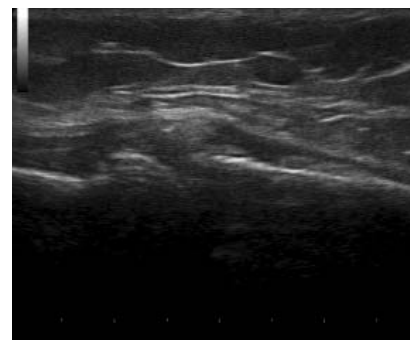
Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ . Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей].

## Результаты

Исходно при УЗИ ГД в гиалиновом хряще хотя бы одного из пораженных суставов были выявлены у 32 больных: у 17 — в виде глыбок, у 23 — в виде линейно расположенных структур. У 19 больных ГД обнаружены в обоих КС, а у 13 — только в одном. Фазово-контрастная микроскопия СЖ была выполнена у 13 больных с ГД. У всех этих 13 больных были выявлены кристаллы ПФК.



**Рис. 1.** Гиперэхогенные точечные включения, расположенные в виде линии в гиалиновом хряще по контуру медиального мыщелка бедренной кости и по контуру переднего рога медиального мениска



**Рис. 2.** Глыбчатые гиперэхогенные включения в гиалиновом хряще по контуру медиального мыщелка большеберцовой кости

**Таблица 1** Исходные данные клинического и инструментального исследования

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=82)
WOMAC боль, Ме [25-й; 75-й перцентили]	183,4 [166,2; 203,9]	179,5 [152,5; 192,7]
WOMAC скованность, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67,6 [58,4; 79,8]	58,5 [39,8; 68,3]
WOMAC функциональные нарушения, исходный, Ме [25-й; 75-й перцентили]	525,7 [478,1; 583,4]	535,3 [488,2; 614,7]
Индекс WOMAC суммарный, Ме [25-й; 75-й перцентили]	786,3 [716,72; 815,50]	758,91 [692,47; 818,4]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [1,7; 4,4]	1,5 [0,5; 3,2]
Рентгенологическая стадия %:		
I	15,6	19,5
II	68,8	51,2
III	15,6	29,3
Толщина суставной щели в медиальной части КС, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,7; 2,5]	2,1 [1,6; 3,2]
Доля больных с различной степенью выраженности синовита по данным УЗИ, %:		
1-я ст.	12,5*	56,1*
2-я ст.	78,1*	31,7*
3-я ст.	9,4	12,2
Доля больных в зависимости от размера максимального остеофита, %:		
крупные	34,4*	19,5*
средние	43,8	46,3
мелкие	21,9	34,1
Средний размер максимального остеофита, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,4; 6,8]	3,0 [1,2; 5,7]
Толщина слоя гиалинового хряща, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:		
по ВКН	1,6 [0,9; 2,3]	1,8 [1,4; 2,4]
по ММББК	0,9 [0,6; 1,5]	1,3 [0,9; 1,7]
по ЛМББК	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,7; 1,5]
по ЗКМНБК	1,8 [1,4; 2,3]	2,2 [1,7; 2,5]

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ .

При проведении сравнительного анализа клинических параметров течения ОА у больных 1-й и 2-й групп достоверные различия не были выявлены (табл. 1). Рентгенологические изменения КС в этих группах также существенно не различались (см. табл. 1).

Как показал анализ данных УЗИ (см. табл. 1), у больных 1-й группы достоверно чаще ( $p<0,05$ ) наблюдались признаки синовита 1-й и 2-й степени, а также была выше частота обнаружения крупных остеофитов. Кроме того, в 1-й группе чаще, чем во 2-й, наблюдалось утолщение СО  $>4$  мм (93,4 и 58,5%;  $p<0,05$ ) и появление доплеровских сигналов в СО (46,9 и 21,9% соответственно;  $p<0,05$ ). В то же время достоверных различий по частоте обнаружения свободной жидкости в полости КС при УЗИ не отмечалось (21,9 и 36,6% соответственно;  $p>0,1$ ).

На втором этапе исследования сравнивались клинические и структурные изменения у 32 больных 1-й группы и 34 больных 2-й группы через 2 года после начала наблюдения.

При повторном исследовании больных не было различий по индексу WOMAC и СРБ (табл. 2). В то же время

в 1-й группе индекс приема НПВП был достоверно выше, чем во 2-й ( $p<0,05$ ).

На момент включения структурные изменения КС по данным рентгенографии и ультразвукографии в обеих группах были сопоставимы (табл. 3).

Через 2 года рентгенологические данные в обеих группах не претерпели статистически достоверных изменений. При проведении повторного УЗИ у всех больных 1-й группы сохранялись имевшиеся на момент включения ГД в гиалиновом хряще, и число больных с ГД в обеих КС увеличилось с 19 до 24. ГД были обнаружены у 2 из 36 пациентов (5,6%) 2-й группы. У одного из этих больных удалось получить СЖ, в которой при фазово-контрастной микроскопии обнаружены кристаллы ПФК.

При сравнении структурных изменений в КС по данным УЗИ наблюдались достоверные различия ( $p<0,5$ ) в динамике роста остеофитов. В 1-й группе было отмечено более значительное увеличение размеров максимального остеофита и числа пациентов, у которых обнаруживались остеофиты крупного размера, чем во 2-й группе (соответственно на 1,5 [1,2; 2,0] мм и 0,6 [0,2; 1,1] мм, на 15,6 и 2,7%), при этом динамика толщины гиалинового хряща в обеих группах была сопоставима. Утолщение СО КС  $>4$  мм по данным УЗИ отмечалась у 7 (21,9%) больных 1-й группы и у 6 (16,7%) пациентов 2-й группы ( $p>0,1$ ).

### Обсуждение

В ранее проведенных исследованиях было показано, что выявляемые при УЗИ ГД в гиалиновом хряще у больных ПФА соответствуют кристаллам ПФК [16, 17]. При этом известно, что особенностями структурных изменений у больных ОА при сочетании с ПФА являются более выраженная склонность к формированию остеофитов и вовлечение в патологический процесс лучезапястных, локтевых и плечевых суставов [20].

В настоящем исследовании отмечалась достаточно высокая частота (28,1%) обнаружения ГД в гиалиновом хряще у больных ОА при УЗИ КС. ГД сохранялись у всех 32 больных в течение двухлетнего наблюдения; более того, у 5,6% больных ОА в группе сравнения они через 2 года были выявлены впервые. С учетом факта подтверждения наличия кристаллов ПФК при фазово-контрастной микроскопии СЖ у всех обследованных больных с наличием ГД в хряще и синовиального выпота, можно рассматривать обнаружение ГД при УЗИ в качестве маркера ОА с депонированием ПФК. При этом, на наш взгляд, отсутствуют принципиальные различия между терминами «ОА с депонированием ПФК»

**Таблица 2** Результаты обследования больных через 2 года после начала наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=34)
WOMAC боль	123,4 [103,0; 146,2]	129,3 [108,3; 145,3]
WOMAC скованность	43,2 [32,7; 56,9]	46,2 [33,2; 57,2]
WOMAC функциональные нарушения исходный	532,2 [473,1; 567,5]	545,9 [497,7; 609,3]
Индекс WOMAC суммарный	693,7 [662,7; 718,2]	704,3 [689,5; 726,8]
СРБ, мг/л	1,8 [1,1; 2,7]	1,3 [0,6; 2,6]
Индекс приема НПВП	17,2 [13,6; 23,2]*	5,6 [2,5; 8,7]*

*Примечание.* \* –  $p<0,05$ .

**Таблица 3** Исходные рентгенологические и ультразвукографические показатели у больных, наблюдаемых в течение 2 лет

Показатель	1-я группа – при наличии ГД в гиалиновом хряще (n=32)	2-я группа – при отсутствии ГД в гиалиновом хряще (n=34)
Рентгенологическая стадия, %:		
I	15,6	16,7
II	68,8	52,8
III	15,6	30,6
Ширина суставной щели в медиальной части КС, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,7; 2,5]	2,2 [1,7; 2,9]
Доля больных в зависимости от размера максимального остеофита, %:		
крупные	34,4	30,6
средние	43,8	47,2
мелкие	21,9	22,2
Средний размер максимального остеофита, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,4; 6,8]	3,9 [2,0; 5,8]
Толщина слоя гиалинового хряща, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:		
по ВКН	1,6 [0,9; 2,3]	1,7 [1,5; 2,2]
по ММББК	0,9 [0,6; 1,5]	1,3 [0,8; 1,6]
по ЛМББК	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,8; 1,4]
по ЗКМНБК	1,8 [1,4; 2,3]	2,0 [1,6; 2,5]



и «кристалл-индуцированный воспалительный (кристаллический) фенотип ОА».

Как следует из данных сравнительного изучения ультразвукографических показателей, ОА с депонированием ПФК ассоциируется с более активным течением синовиита по сравнению с остальными больными ОА. Синовит при наличии ГД в гиалиновом хряще проявляется преимущественной гипертрофией СО и, в меньшей степени, явлениями экссудации. Следует отметить устойчивость течения синовиита у больных с ОА и ПФК к комбинированному применению медленно действующих симптоматических препаратов, что проявилось в повышенной потребности в применении НПВП. Особенностью прогрессирования структурных изменений у больных ОА при наличии ГД является ускоренное формирование остеофитов при относительной сохранности хрящевой ткани.

### Заключение

Таким образом, данные проведенного исследования согласуются с концепцией А.К. Rosenthal, выска-

завшего предположение о существовании порочного круга при кристаллическом фенотипе ОА [9]. Изменение метаболизма и структуры хрящевой ткани способствует накоплению солей ПФК и ОФК в хряще и развитию хондрокальциноза, который, в свою очередь, создает условия для развития стойкого синовиита и повышенной реакции субхондральной кости в виде роста остеофитов, вызывая дальнейшее прогрессирование структурных изменений.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New possibilities in the therapy of osteoarthritis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vrach*. 2015;(6-8):4-7 (In Russ.)].
2. Каратеев АЕ, Лила АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81 [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70-81 (In Russ.)].
3. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-707. doi: 10.1002/art.34453
4. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2694-703. doi: 10.1002/art.24774
5. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:50-4. doi: 10.1053/joca.2002.0861
6. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate crystal associated arthritis. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
7. 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
8. Liote F, Ea H-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26 (2):192-6. doi: 10.1097/BOR.000000000000038
9. Rosenthal AK. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):170-3. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d1f
10. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):122-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000245
11. Nasi S, So A, Combes C, et al. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1372-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207487
12. Durcan L, Bolster F, Kavanagh EC, McCarthy GM. The structural consequences of calcium crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:311-28. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.007
13. Chang CC, Tsai YH, Liu Y, et al. Calcium-containing crystals enhance receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/macrophage colony-stimulating factor-mediated osteoclastogenesis via extracellular-signal-regulated kinase and p38 pathways. *Rheumatology*. 2015;54:1913-22. doi: 10.1093/rheumatology/kev107
14. Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). Русский медицинский журнал. 2012;7:350-3 [Barskova VG. Diagnostics of with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy) *Russkii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2012;7:350-3 (In Russ.)].
15. 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
16. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease: An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:178-81. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.003
17. Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(7):18-21. doi: 10.1093/rheumatology/kes332
18. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
19. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488
20. Шостак НА. Пирофосфатная артропатия — подходы к диагностике. Русский медицинский журнал. 2015;25:1518-9 [Shostak NA. Pyrophosphate arthropathy — approaches to diagnosis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;25:1518-9 (In Russ.)].