

# Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н.

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:

Максим Сергеевич Елисеев;  
elicmax@rambler.ru

## Contact:

Maksim Eliseev;  
elicmax@rambler.ru

Поступила 10.09.19

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) чаще встречается в пожилом возрасте. Возрастные особенности заболевания не изучены.

**Цель исследования** — изучение возрастных особенностей БДПК.

**Материал и методы.** Ретроспективно было проанализировано 113 пациентов (54 мужчины и 59 женщин), получавших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерии включения: возраст старше 18 лет, кристалл-верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие. Пациенты были разделены на две группы: старше 55 лет ( $n=38$ ) и моложе 55 лет ( $n=75$ ). Сравнивали частоту клинических симптомов, в том числе фенотипов в соответствии с рекомендациями EULAR, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в симптоматической терапии, частоту выявления хондрокальциноза (ХК) в коленных и лучезапястных суставах по результатам рентгенографии, антропометрические показатели, лабораторные показатели [сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинина, мочевой кислоты, паратгормона, магния, фосфора, общего кальция], наличие факторов, ассоциирующихся с БДПК [травмы суставов в анамнезе, семейные случаи ХК, гипомагниемия, гиперпаратиреоз (ГПТ), гемохроматоз, гипомагниемия, ревматоидный артрит (РА), подагра, хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$ -й ст., факт приема мочегонных препаратов].

**Результаты и обсуждение.** Из 113 обследованных пациентов с БДПК 38 (33,6%) были моложе 55 лет. Наиболее частым клиническим вариантом БДПК являлся хронический артрит ( $n=54$ ; 47,8%), реже — остеоартрит (ОА) с кристаллами пирофосфата кальция (ПФК;  $n=35$ ; 31%) и острый артрит ( $n=24$ ; 21,2%), их частота в сформированных группах не различалась.

Интенсивность боли по ВАШ у больных старше 55 лет была больше, чем в более молодом возрасте (50 [40; 70] и 40 [25; 54] мм соответственно;  $p<0,001$ ); они чаще были вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин (94,7 и 76,3% соответственно;  $p=0,0039$ ) и имели более высокий сывороточный уровень СРБ (4,1 [1,9; 10,3] и 2,1 [1,9; 10,3] мг/л соответственно;  $p=0,0034$ ), однако количество пациентов с концентрацией СРБ  $>5$  мг/дл в обеих группах было сопоставимым. Семейные случаи БДПК были зафиксированы у двух пациентов моложе 55 лет. ХК по данным рентгенографии коленных суставов выявлялся у 65 (57,5%) пациентов после 55 лет — достоверно чаще, чем в более молодом возрасте (68 и 36,8% соответственно;  $p=0,001$ ). При рентгенографии кистей ХК обнаружен у 21 пациента (18,6%), он также чаще встречался после 55 лет (25,3 и 5,3% соответственно;  $p=0,001$ ).

К числу факторов, ассоциирующихся с БДПК, относят ОА, подагру, гиперпаратиреоз, РА и ХБП  $\geq 3$ -й ст.; в настоящем исследовании они были выявлены соответственно в 91 (80,5%), 28 (24,8%), 14 (12,4%), 5 (4,4%) и 12 (11%) случаях. Значимых различий по частоте выявления этих заболеваний у больных моложе и старше 55 лет не было. Также по одному пациенту имели гипомагниемия и гемохроматоз, оба были моложе 55 лет.

**Заключение.** Распространенность БДПК в молодом возрасте может быть недооценена: 33,6% наших пациентов с БДПК, подтвержденной выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости, были моложе 55 лет. При этом частота отдельных фенотипов и основных факторов, ассоциирующихся с БДПК, в разных возрастных группах идентична. В возрасте старше 55 лет БДПК характеризуется более частым выявлением рентгенологических признаков ХК, большей потребностью в приеме НПВП и колхицина, большим уровнем СРБ.

**Ключевые слова:** болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз; возраст; кристаллы пирофосфата кальция.

**Для ссылки:** Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):651–656.

## AGE-RELATED FEATURES OF CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N.

Calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is more common at an old age. The age-related features of the disease have not been studied.

**Objective:** to study age-related features of CPPD.

**Subjects and methods.** A total of 113 patients (54 men and 59 women) who had received inpatient or outpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology were retrospectively analyzed. The inclusion criteria were age older than 18 years, crystal-verified diagnosis of CPPD, and a signed informed consent.

The patients were divided into two groups: 1) older than 55 years ( $n=38$ ) and younger than 55 years ( $n=75$ ). The investigators compared the frequency of clinical symptoms, including phenotypes in accordance with the EULAR recommendations, the intensity of pain with a visual analogue scale (VAS), the need for symptomatic therapy, detection rates for chondrocalcinosis (CC) in the knee and wrist joints by radiography, anthropometric and laboratory (the serum levels of C-reactive protein (CRP), creatinine, uric acid, parathyroid hormone, magnesium, phosphorus, and total calcium) features, the presence of CPPD-associated factors (a history of joint injuries, family CC cases, hypomagnesemia, hyperparathyroidism (HPT), hemochromatosis, hypomagnesemia, rheumatoid arthritis (RA), gout, chronic kidney disease (CKD) Stage  $\geq 3$ , and use of diuretics).

**Results and discussion.** Thirty-eight (33.6%) of the 113 examined patients with CPPD were aged less than 55 years. The most common clinical form of CPPD was chronic arthritis (n=54; 47.8%), the less common forms were osteoarthritis (OA) with calcium pyrophosphate (CPP) crystals (n=35; 31%) and acute arthritis (n=24; 21.2%); their rates did not differ in the formed groups.

In patients older than 55 years, the pain intensity according to VAS was higher than that at a younger age (50 [40; 70] mm and 40 [25; 54] mm, respectively;  $p<0.001$ ); they had more frequently to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or colchicine (94.7 and 76.3%, respectively;  $p=0.0039$ ) and had a higher serum CRP level (4.1 [1.9; 10.3] and 2.1 [1.9; 10.3] mg/L, respectively;  $p=0.0034$ ); however, the number of patients with a CRP concentration of  $>5$  mg/dL was comparable for both groups. Family CPPD cases were recorded in two patients less than 55 years of age. Knee joint radiography significantly more frequently revealed CC in 65 (57.5%) patients aged older than 55 years than that at a younger age (68 and 36.8%, respectively;  $p=0.001$ ). Hand radiography detected CC in 21 (18.6%) patients, it was also more common in those aged older than 55 years (25.3 and 5.3%, respectively;  $p=0.001$ ).

The CPPD-associated factors include OA, gout, HPT, RA, and CKD  $\geq 3$  Stage; these diseases detected in this study were seen in 91 (80.5%), 28 (24.8%), 14 (12.4%), 5 (4.4%), and 12 (11%) cases, respectively. There were no significant differences in the detection rates for these diseases in patients younger and older than 55 years of age. Also, one patient had hypomagnesemia and one patient had hemochromatosis; both were younger than 55 years old.

**Conclusion.** The prevalence of CPPD at a young age can be underestimated: 33.6% of the patients with CPPD confirmed by the detection of CPP crystals in synovial fluid were aged less than 55 years. Moreover, the frequency of individual phenotypes and main CPPD-associated factors is identical in different age groups. At the age of older than 55 years, CPPD is characterized by the more frequent detection of radiographic signs of CC, a greater need for NSAIDs and colchicine, and a high level of CRP.

**Keywords:** calcium pyrophosphate deposition disease; chondrocalcinosis; age; calcium pyrophosphate crystals.

**For reference:** Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):651–656 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656

В последние годы возрос интерес к болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК). Обусловлено это не только появлением современных методов диагностики, но и ростом заболеваемости, а также снижением возраста дебюта БДПК [1].

Признанными факторами риска возникновения БДПК являются пожилой возраст, остеоартрит (ОА) и метаболические нарушения, такие как первичный гиперпаратиреоз (ГПТ), гемохроматоз, гипомagneзиемия, гипофосфатазия, а также травмы суставов и генетическая предрасположенность, связанная с определенными мутациями и полиморфизмом гена *ANKK1* [2–4]. БДПК встречается довольно часто, а старение, бесспорно, является основным фактором риска хондрокальциноза (ХК) – основного рентгенологического признака БДПК. По данным разных авторов, распространенность ХК в возрасте 60 лет колеблется от 7 до 10%, у 65–74-летних – от 7,8 до 15%, после 85 лет – от 21,1 до 40% [3, 5–8]. Учитывая распространенность БДПК, можно предположить, что ХК в США имеется приблизительно у 8–10 млн человек [3].

Благодаря улучшению диагностики БДПК все чаще выявляется в среднем и даже молодом возрасте, однако частота ее в этой возрастной группе пока изучена недостаточно [9, 10].

Информация о связи БДПК с сопутствующими заболеваниями и различными факторами риска довольно противоречива. Большая часть из них (гиперпаратиреоз – ГПТ, гипомagneзиемия, гемохроматоз, гипофосфатазия) встречаются относительно редко, также связаны с возрастом и не позволяют в полной мере объяснить увеличение распространенности заболевания [5].

**Целью** настоящей работы являлся анализ клинических форм БДПК и частоты выявления факторов, ассоциирующихся с БДПК, в зависимости от возраста.

### Материал и методы

Ретроспективно было проанализировано 113 пациентов, получавших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Среди них было 59 женщин и 54 мужчины с достоверным диагнозом

БДПК, в каждом случае подтвержденным выявлением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ). Средний возраст составил  $60,2 \pm 11,8$  года. Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз БДПК, подписанное информированное согласие.

Исследование СЖ на наличие кристаллов ПФК проводилось методом поляризационной микроскопии с компенсатором (Olympus CX31-P, Япония). Рентгенография коленных суставов выполнялась в переднезадней и латеральной проекциях, кистей – в прямой проекции на аппарате Stephanix (Франция).

Пациенты были разделены на две группы: моложе и старше 55 лет. Сравнивали частоту острого и хронического артрита, ОА с кристаллами ПФК, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в симптоматической терапии, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин за предшествующий год, частоту выявления ХК в коленных и лучезапястных суставах при рентгенографии, антропометрические показатели, индекс массы тела (ИМТ).

Всем пациентам определяли сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинина, мочевой кислоты (МК), паратгормона, магния, фосфора, общего кальция. Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, паратгормон определялся хемилюминесцентным иммуноаналитическим методом (референсные значения – 15–65 пг/мл).

Сравнивались частота травм суставов в анамнезе, семейных случаев ХК, наличие гипомagneзиемии (концентрация магния в плазме  $<0,7$  ммоль/л), ГПТ (паратгормон сыворотки  $>65$  пг/мл), сопутствующих заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), подагру, хроническую болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$ -й ст., а также приема мочегонных препаратов. Диагнозы РА, ОА, подагры выставлялись в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [11].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. Величина СКФ  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> считалась признаком ХБП  $\geq 3$ -й ст.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Биостатистика (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из 113 пациентов с БДПК 38 (33,6%) были моложе 55 лет. Характеристика включенных в исследование пациентов с БДПК представлена в таблице.

Наиболее частым клиническим вариантом БДПК оказался хронический артрит, который выявлен у 54 (47,8%) пациентов. У 35 (31%) больных был ОА с кристаллами ПФК и у 24 (21,2%) — острый артрит. Частота этих фенотипов заболевания не зависела от возраста (см. таблицу).

Интенсивность боли по ВАШ в старшей возрастной группе была выше, чем у пациентов моложе 55 лет (50 [40; 70] и 40 [25; 54] мм соответственно;  $p < 0,001$ ); они также чаще были вынуждены принимать НПВП и/или колхицин (94,7 и 76,3% соответственно;  $p = 0,0039$ ), и уровень СРБ у них был выше ( $p = 0,0034$ ), однако число пациентов, у которых он превышал верхнюю границу нормы, в обеих группах было сопоставимым.

ХК по данным рентгенографии коленных суставов был выявлен у 65 (57,5%) пациентов (значимо чаще — в возрасте старше 55 лет;  $p = 0,001$ ). При рентгенографии кистей ХК был обнаружен у 21 пациента (18,6%), также чаще после 55 лет (25,3 и 5,3%;  $p = 0,001$ ).

К числу факторов, ассоциирующихся с БДПК, относят ОА коленных суставов и/или суставов кистей, подагру, ГПТ, РА и ХБП  $\geq 3$ -й ст., в настоящем исследовании они были выявлены соответственно в 91 (80,5%), 28 (24,8%), 14 (12,4%), 5 (4,4%) и 12 (11%) случаях. Также по одному пациенту имели гипомagneмию и гемохроматоз, оба были моложе 55 лет. При этом сочетание БДПК с РА во всех 5 случаях было

зафиксировано в группе пациентов старше 55 лет, они также чаще принимали диуретики ( $p = 0,01$ ). Частота подагры и ХБП  $\geq 3$ -й ст., как и уровень МК и креатинина, в обеих группах были сопоставимы. Травмы в анамнезе отмечались у 59 пациентов. Их частота в обеих группах существенно не различалась. Семейные случаи БДПК были зафиксированы у двух пациентов в возрасте моложе 55 лет (у матери 39 лет и ее 20-летнего сына).

### Обсуждение

Известно, что старение является основным фактором риска возникновения БДПК. Так, по данным одного из наиболее подробных анализов, частота ХК увеличивается в 2 раза каждые 10 лет начиная с 60-летнего возраста [5].

Общая характеристика пациентов с БДПК

Показатели	Все пациенты (n=113)	Моложе 55 лет (n=38)	Старше 55 лет (n=75)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	59,1 $\pm$ 11,8	46,8 $\pm$ 7,1	65,6 $\pm$ 7,9	< 0,1 <sup>6</sup>
Пол, n (%):				
мужчины	54 (47,8)	19 (50)	35 (46,7)	0,73
женщины	59 (52,2)	19 (50)	40 (53,3)	0,64
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm SD$	28,9 $\pm$ 5,3	28,8 $\pm$ 5,8	28,9 $\pm$ 5,07	0,69
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	42 (37,2)	13 (34,2)	29 (38,7)	0,64
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 61,5]	40 [25; 54]	50 [40; 70]	0,0062
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,3; 8,3]	2,1 [0,7; 5,5]	4,1 [1,9; 10,3]	0,0034
СРБ >5 мг/л, n (%)	44 (38,9)	11 (28,9)	33 (44)	0,12
Креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	73 [63; 90]	74,9 [63,5; 90]	73 [63; 90]	0,95
МК, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	339 [274; 462]	333 [240; 452]	356 [278,5; 470,5]	0,31
Паратгормон, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,3 [13,9; 39,5]	26 [7,3; 36,3]	28,6 [15,5; 43,6]	0,47
Магний, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,81; 0,95]	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,8; 0,1]	0,57
Хондрокальциноз в лучезапястных суставах по данным рентгенографии, n (%)	21 (18,6)	2 (5,3)	19 (25,3)	0,001
Хондрокальциноз в коленных суставах по данным рентгенографии, n (%)	65 (57,5)	14 (36,8)	51 (68)	0,001
Хронический артрит, n (%)	54 (47,8)	15 (39,5)	39 (52)	0,20
Острый артрит, n (%)	24 (21,2)	10 (26,3)	14 (18,7)	0,35
ОА с кристаллами ПФК, n (%)	35 (31)	13 (34,2)	22 (29,3)	0,60
Семейный ХК, n (%)	2 (1,8)	2 (5,3)	0 (0)	0,045
Травмы суставов, n (%)	59 (52,2)	22 (57,9)	37 (49,3)	0,39
Прием НПВП или колхицина n (%)	100 (88,5)	29 (76,3)	71 (94,7)	0,0039
Прием диуретиков, n (%)	32 (28,3)	5 (13,2%)	27 (36)	0,010
Сопутствующие заболевания, n (%):				
подагра	28 (24,8)	8 (21,1)	20 (26,7)	0,51
РА	5 (4,4)	—	5 (6,7)	0,10
ХБП $\geq 3$ -й ст.	12 (10,6)	2 (5,3)	10 (13,3)	0,19
ОА	91 (80,5)	29 (76,3)	62 (82,7)	0,42
ГПТ	12 (10,6)	4 (10,5)	8 (10,7)	0,98
гипомagneмия	1 (0,9)	1 (3)	—	0,16
гемохроматоз	1 (0,9)	1 (3)	—	0,16

Однако в нашей работе треть (33,6%) пациентов с БДПК были моложе 55 лет. Действительно, распространенность ХК почти линейно увеличивается с возрастом, однако работ, оценивающих эту связь, мало, а популяционные исследования, включая Фраммингемское исследование по изучению распространенности ХК (1425 пациентов в возрасте старше 63 лет), проводились в основном у пожилых людей [12].

Распространенность симптоматической БДПК остается неопределенной и по другим причинам. Так, в проводимых до настоящего времени популяционных исследованиях в качестве основного классификационного критерия использовались рентгенологические признаки ХК лучезапястных суставов, который, во-первых, не тождествен БДПК, а во-вторых, имеет довольно низкую чувствительность [0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,62] и специфичность (0,20; 95% ДИ 0,15–0,55) [13]. В целом чувствительность рентгенологически выявляемого ХК составляет примерно 40%, если брать в качестве эталона наличие кристаллов ПФК в СЖ [13–16]. Как следствие, эта оценка весьма приблизительна, поскольку 25–50% пациентов, у которых в СЖ выявляются кристаллы ПФК, не имеют рентгеновских признаков ХК коленных суставов [17]. Наше исследование было свободно от этого недостатка, так как в него включали только пациентов, у которых при поляризационной микроскопии были обнаружены кристаллы ПФК. Данный метод на сегодняшний день является золотым стандартом диагностики БДПК [18], однако у части пациентов он может давать ложноотрицательный результат [19, 20]. Поэтому часть пациентов, имеющих БДПК, но не имеющих кристаллов ПФК по данным поляризационной микроскопии, могли не войти в нашу группу.

Частота выявления ХК коленных суставов у наших пациентов составила 56% и увеличивалась с возрастом. Можно предположить, что по мере накопления кристаллов ПФК с возрастом повышается и вероятность их визуализации при рентгенографии. R.L. Neame и соавт. [21], которые включили в популяционное исследование 1727 человек, обнаружили ХК коленных суставов в 7% случаев, и его частота прямо коррелировала с возрастом. У лиц старше 55 лет она начинала нарастать почти линейно (по этой причине именно данный возраст был выбран в качестве определяющего при делении пациентов на группы), однако обращала на себя внимание высокая распространенность ХК среди мужчин 45–49 лет (4,5%), что не вполне соответствовало выявленной закономерности. Ограничением указанной работы является то, что в нее включались лишь лица старше 40 лет.

По мнению P. Richette и соавт. [5], одной из причин столь раннего дебюта БДПК является семейная предрасположенность, которая, в целом, встречается редко, но ее возможность следует учитывать в случае выявления БДПК в возрасте до 55 лет и при тяжелой форме артрита. Мы выявили родственные связи у двух пациентов: 39-летней женщины со стойким артритом коленных суставов, плохо поддающимся терапии НПВП, имевшей ХК по данным рентгенографии, и ее сына 20 лет, у которого заболевание проявлялось острыми приступами артрита коленных и лучезапястных суставов.

Мы использовали предложенную экспертным комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR) клиническую классификацию, включающую несколько

фенотипов с разными клиническими проявлениями [18]. Эта схема фенотипирования представляется упрощенной, так как не позволяет однозначно классифицировать такие изменения, как псевдотоксусы, сочетания микрокристаллических болезней (смешанные отложения кристаллов ПФК и основных кристаллов кальция), острую кристаллическую артропатию после артропластики коленного сустава, поражения сухожильно-связочного аппарата, псевдонейропатическую форму артропатии, поражение позвоночника, тем не менее она позволяет хотя бы частично отразить тяжесть заболевания у большинства больных.

Показательно, что лишь менее трети пациентов с БДПК не имели признаков артрита, а почти в половине случаев артрит был хроническим. По данным W. Louthrenoo и соавт. [22], обследовавших 91 пациента с БДПК, хронический артрит выявлялся лишь в 11% случаев. Его реальная частота может быть выше, поскольку БДПК способна «успешно» имитировать РА и, при вовлечении плечевых суставов, ревматическую полимиалгию.

В работе Ф.М. Кудавой и соавт. [23], направленной на изучение клинических особенностей БДПК, частота хронического артрита и фенотипа с наличием острых приступов артрита (18%) была сопоставима с соответствующими показателями в нашем исследовании. С. Saadeh и соавт. [24] выявляли острый артрит в каждом четвертом случае БДПК. Кроме того, сочетание БДПК с РА мы классифицировали как хронический артрит, а при сочетании БДПК с подагрой — либо как острый, либо как хронический артрит. Однако даже в случае исключения их из анализа у 45 из 80 (56%) пациентов с БДПК без сопутствующих воспалительных ревматических заболеваний диагностировался острый или хронический артрит.

Мы не нашли достоверных возрастных различий в частоте выявления отдельных клинических фенотипов, однако интенсивность боли по ВАШ и уровень СРБ были выше у пациентов старше 55 лет. У них также чаще выявлялся ХК коленных и лучезапястных суставов. Возможно, именно это и послужило причиной различий. Так, по данным В.К. Нап и соавт. [25], именно наличие ХК коленных суставов, а не синовита, определяемого при помощи магнитно-резонансной томографии, ассоциировалось с большей интенсивностью боли, чем у пациентов с ОА без рентгенологических признаков ХК. Различия в интенсивности боли сохранялись и даже нарастали при повторном исследовании через 4 года. Мы можем предположить, что по мере увеличения длительности заболевания постепенно накапливающиеся кристаллы ПФК могут ускорять прогрессирование ОА и тем самым увеличивать интенсивность боли [26, 27].

Мы намеренно включали в анализ пациентов с БДПК, независимо от наличия или отсутствия других ревматических заболеваний, так как вероятность сочетания некоторых из них с БДПК довольно велика. Кроме того, ОА, подагра и РА рассматриваются как вероятные факторы риска формирования кристаллов ПФК [28, 29]. Поэтому уточнение частоты этих заболеваний у пациентов с БДПК в разных возрастных группах может представлять определенный интерес. Вероятность одновременного выявления двух конкурирующих заболеваний существует даже на стадии диагностики, т. е. у па-



циентов с недифференцированным артритом. Так, анализ СЖ методом поляризационной микроскопии у 150 пациентов с острым артритом в 15 случаях выявил сочетание кристаллов моноурата натрия и ПФК [30]. A. Stockman и соавт. [31], исследовав 138 пациентов с подагрой, обнаружили у 8 из них (5,8%) сопутствующие рентгенологические признаки ХК. Как уже упоминалось выше, в реальности пациентов с БДПК в этой когорте могло быть и больше, так как диагностика БДПК ограничивалась проведением рентгенографии коленных суставов, чувствительность которой весьма мала. Средний возраст этих 8 пациентов составил  $61,1 \pm 10,3$  года, что сопоставимо со средним возрастом наших 28 пациентов с БДПК в сочетании с подагрой ( $59,0 \pm 8,9$  года). Трое были моложе 60 лет, двое — моложе 55 лет (42 и 52 года). Сочетание подагры и БДПК в молодом возрасте описано и в других работах [32].

БДПК в сочетании с РА встречается реже и, по данным литературы, наличие такой ассоциации спорно [29]. Соответствие критериям РА нами было выявлено у 5 (4,4%) пациентов, все они были старше 55 лет.

Среди других рассматриваемых нами факторов, ассоциирующихся с БДПК, следует отметить ГПТ, который встречался довольно часто (в 10,6% случаев) и выявлялся в обеих группах с одинаковой частотой, что было неожиданным, так как он диагностируется в основном в пожилом возрасте.

Пациенты старше 55 лет достоверно чаще принимали диуретики, однако 5 из 38 пациентов (13,1%) моложе 55 лет также их получали, причем у троих из них была диагностирована подагра. ХБП, которая также рассматривается как

вероятный фактор риска развития БДПК [29], несколько чаще обнаруживалась в старшей возрастной группе, однако эти различия были не значимы.

Довольно часто и независимо от возраста пациенты сообщали об имеющихся в анамнезе травмах суставов.

Полученные результаты показывают, что распространенность БДПК в молодом возрасте может быть недооценена, а диагностика заболевания, особенно при раннем его дебюте, не должна основываться исключительно на выявлении рентгенологических симптомов (ХК). Более надежным методом является поляризационная микроскопия. Могут быть использованы также сонография и компьютерная томография. Независимо от возраста пациентам с БДПК необходимо комплексное обследование, направленное на выявление заболеваний и метаболических нарушений, с ней ассоциирующихся. Семейная предрасположенность, хотя она и редко встречается при БДПК, также должна рассматриваться как вероятная причина заболевания, если оно дебютировало до 55-летнего возраста.

#### 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

- Announ N, Guerne PA. [Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy]. *Z Rheumatol*. 2007;66(7):573-4, 576-8 (In Germ.). doi: 10.1007/s00393-007-0221-1
- Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis-role of ANKH. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):96-104. doi: 10.1038/nrrheum.2010.182
- Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *New Engl J Med*. 2016;374(26):2575-84. doi: 10.1056/NEJMr1511117
- Terkeltaub R. Calcium crystal disease: Calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Doherty M, Hamilton E, Henderson J, et al. Familial chondrocalcinosis due to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in English families. *Br J Rheumatol*. 1991;30:10. doi: 10.1093/rheumatology/30.1.10
- Ciancio G, Bortoluzzi A, Govoni M. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis. *Reumatismo*. 2012;63:207-20. doi: 10.4081/reumatismo.2011.207
- Gerster JC. Chondrocalcinosis: a disease frequently occurring in the second half of life. *Rev Med Suisse Romande*. 2004;124:557-9.
- Кудаева 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
- 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.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Rheumatology*. 1989;16(9):1241-5.
- Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler N. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975;18:485-91. doi: 10.1002/art.1780180509
- Tanikawa H, Ogawa R, Okuma K, et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J Orthop Surg Res*. 2018;13:73. doi: 10.1186/s13018-018-0787-0
- Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27:781-7. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.013
- Barskova VG, Kudaeva FM, Bozhieva LA, et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology*. 2013;52:1090-4. doi: 10.1093/rheumatology/kes433

17. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):177-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.002
18. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
19. Berendsen D, Neogi T, Taylor WJ, et al. Crystal identification of synovial fluid aspiration by polarized light microscopy. An online test suggesting that our traditional rheumatologic competence needs renewed attention and training. *Clin Rheumatol*. 2017;36:641-7. doi: 10.1007/s10067-016-3461-0
20. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:493-8. doi: 10.1136/ard.61.6.493
21. 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
22. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dehydrate crystal depositon: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(6):569-76.
23. 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
24. Saadeh C. Calcium pyrophosphate deposition disease. 2006. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
25. Han BK, Kim W, Niu J, et al. Association of chondrocalcinosis in knee joints with pain and synovitis: Data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1651-8. doi: 10.1002/acr.23208
26. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):53-8. doi: 10.1136/ard.54.1.53
27. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, et al. Does chondrocalcinosis associate with a distinct radiographic phenotype of osteoarthritis in knees and hips? A case-control study. *Arthritis Care Res*. 2016;68(2):211-6. doi: 10.1002/acr.22652
28. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;22:188-202. doi: 10.1016/0049-0172(92)90019-A
29. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology*. 2012;51:2070-4. doi: 10.1093/rheumatology/kes204
30. 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
31. Stockman A, Darlington LG, Scott JT. Frequency of chondrocalcinosis of the knees and avascular necrosis of the femoral heads in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1980;39(1):7-11. doi: 10.1136/ard.39.1.7
32. Wang YH, Ho S. A rare case of gout and pseudogout occurring in the same joint. *Malays Orthop J*. 2019;13(1):54-6. doi: 10.5704/MOJ.1903.011