

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Новикова А.М.

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:

Александра Михайловна Новикова;
aleksandra.novicova@yandex.ru

Contact:

Aleksandra Novikova;
aleksandra.novicova@yandex.ru

Поступила 20.09.19



Новикова А.М. — младший научный сотрудник лаборатории микрорекристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (научный руководитель — заведующий лабораторией микрорекристаллических артритов, канд. мед. наук. М.С. Елисеев)

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — воспалительное заболевание суставов, связанное с патологическим отложением неорганического пирофосфата. Зачастую БДПК ассоциирована с метаболическими нарушениями, такими как гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипомagneмизм, гиперфосфатазия. Важно, что процесс патологической кальцификации может развиваться как в суставах, так и в сосудистой стенке. Предполагается, что отложение кальцификатов в эндотелии, а также характерное для БДПК кристалл-индуцированное хроническое воспаление и сопровождающий его окислительный стресс, а также метаболические нарушения, являющиеся причиной вторичной БДПК, могут значительно повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз; кристаллы пирофосфата кальция; сердечно-сосудистые заболевания; воспаление.

Для ссылки: Новикова А.М. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):80-86.

CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

Novikova A.M.

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is an inflammatory joint disease associated with abnormal accumulation of inorganic pyrophosphate. CPPD is frequently associated with metabolic disorders, such as hyperparathyroidism, hemochromatosis, hypomagnesemia, and hyperphosphatasia. It is important that pathological calcification can develop in both the joints and vessel wall. It is assumed that the deposition of calcifications in the endothelium, the crystal-induced chronic inflammation characteristic of CPPD, and its accompanying oxidative stress, as well as metabolic disorders that are a cause of secondary CPPD, can significantly increase the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; chondrocalcinosis; calcium pyrophosphate crystals; cardiovascular diseases; inflammation.

For reference: Novikova A.M. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease as a risk factor for cardiovascular diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):80-86 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2020-80-86

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, которое развивается в результате образования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) и их депонирования в суставном хряще, характеризуется развивающимся в связи с этим воспалением [1]. Впервые это заболевание было описано в 1961 г., когда у пациента с острым артритом в воспаленном суставе были выяв-

лены кристаллы ПФК, что позволило рассматривать наблюдавшуюся симптоматику как проявления самостоятельной нозологии [2]. Тогда же были разработаны и классификационные критерии заболевания D.-J. McCarty [3], в соответствии с которыми диагноз БДПК основывается на определенных клинических проявлениях, наличии рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) в сочета-

нии с выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости (СЖ) с помощью поляризационной микроскопии или химического анализа.

Распространенность ХК в популяции колеблется от 7 до 10% у лиц в возрасте до 60 лет и сопоставима у мужчин и женщин. У пациентов старше 60 лет частота ХК по данным рентгенографии и ультразвукового исследования (УЗИ) каждые 10 лет возрастает в 2 раза [4].

Результат изучения распространенности БДПК в разных странах во многом зависит от возраста населения и используемых методов диагностики. Достоверным критерием диагноза является обнаружение кристаллов ПФК в СЖ, однако исследование сопряжено с определенными трудностями. Кристаллы ПФК имеют небольшие размеры, ромбовидную или параллелепipedную форму и обладают слабой способностью к двулучепреломлению, есть описания, что они могут вовсе не иметь способности к двулучепреломлению [5].

Для выявления ХК чаще всего используется рентгенография, преимущественно исследуются коленные, тазобедренные суставы и суставы кистей. Чувствительность метода относительно невысока и не позволяет обнаружить отложения ПФК на ранних стадиях. Пациенты, у которых выявлен ХК, составляют не более 40% от общего числа больных с БДПК [6–9].

Частота выявления ХК варьирует от 13,7% по данным рентгенологического исследования коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей до 17,5% по данным рентгенографии грудино-ключичных сочленений [10, 11].

Результаты, полученные при УЗИ, позволяют предположить, что использование этого метода для выявления ХК может существенно улучшить диагностику БДПК, позволит распознавать заболевание значительно раньше, в том числе у пациентов с асимптоматическими формами [12].

Причины образования кристаллов ПФК и развития ХК разнообразны. Факторами риска отложения кристаллов ПФК являются пожилой возраст, избыточная масса тела [13], предшествующие травмы, наследственная предрасположенность, а также метаболические нарушения и болезни отложения, такие как гемохроматоз [14], гиперпаратиреоз [15], гипофосфатазия, гипомагниемия [16, 17].

Описаны две формы семейного ХК, за каждую из которых отвечает определенный генетический локус. Первый локус – *CCAL1* (chondrocalcinosis-1) – находится на длинном плече хромосомы 8 (8q) и связан с ранним остеоартритом (ОА), более тяжелого течения; другой – *CCAL2* (chondrocalcinosis-2) – ген семейного ХК, который является результатом мутации на коротком плече хромосомы 5 (5p), чаще встречается в семьях из Великобритании, Франции и Аргентины [18].

Ген в локусе *CCAL2* был идентифицирован как ген *ANKH* (человеческий гомолог гена прогрессирующего анкилоза у мышей), который кодирует трансмембранный белок (АНК), регулирующий транспорт неорганического пирофосфата (ПФС) из клеток. Мутации гена *ANKH* могут увеличивать экспрессию хондроцитами белка АНК, что приводит к повышению уровня внеклеточного ПФС, развитию ХК [19].

Неорганический ПФС, образуясь в хряще преимущественно из внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), играет центральную роль в патогенезе БДПК, его

уровень регулируется *ANKH*. Хондроциты способны генерировать внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 100 нм, где и происходит кристаллизация ПФС. Внеклеточный АТФ метаболизируется до неорганического ПФС ферментами с нуклеозидтрифосфатом, в то время как щелочная фосфатаза (ЩФ) и другие пирофосфатазы разлагают неорганический ПФС. Кроме того, на уровень неорганического ПФС и отложение его в хряще могут влиять факторы роста (трансформирующий фактор роста β – ТФР β , инсулиноподобный фактор роста – ИФР1) и некоторые фармакологические агенты (пробенецид, форсколин) [20, 21].

Важно, что факторы роста, такие как ИФР1 и ТФР β , не только оказывают влияние на обмен неорганического ПФС, но и принимают активное участие в ремоделировании кровеносных сосудов и сердечной мышцы [22]. Также есть данные, что ТФР β вызывает формирование фиброзных изменений миокарда и индуцирует развитие кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом [23], в то время как ИФР1 является атеропротективным и способствует формированию более стабильных атеросклеротических бляшек, тем самым позитивно влияя на прогноз [24].

Клиническая картина БДПК представлена прежде всего поражением опорно-двигательной системы, с вовлечением как периферических суставов, так и осевого скелета [25].

Однако отложение ПФК может происходить не только в суставах, но и в сосудистой стенке. При этом кальцификация хряща и сосудов протекает параллельно, что обусловлено общими причинами – дефицитом физиологических ингибиторов кальцификации, активацией медиаторов повреждения тканей, ускорением апоптоза, а также локальным повышением экспрессии РТНгР – пептида (белка, родственного паратиреоидному гормону), высоким уровнем трансклутаминазы и фактора XIII [26, 27].

A. Abhishek и соавт. [26] сравнивали минеральную плотность кости (МПК), частоту кальцификации сосудов и периартикулярной кальцификации у пациентов с ХК и без него. Наблюдались 431 пациент с ХК и 2708 пациентов с ОА без ХК. Была выявлена связь между ХК коленных суставов и кальцификацией мягких тканей [отношение шансов (ОШ) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–2,49], сосудистой кальцификацией (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,02–3,13). Помимо этого, с ХК была связана частота артериальной гипертензии (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,01–1,52), но сахарный диабет и избыточная масса тела не имели ассоциации с ХК.

Предполагается, что отложение кальцификатов в сосудистой стенке, характерное для БДПК кристалл-индуцированное хроническое воспаление и сопровождающий его окислительный стресс, а также метаболические нарушения, являющиеся причиной вторичной БДПК, могут значительно повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Воспаление при БДПК протекает по механизму, сходному с таковым при подагре. Ключевым его этапом является активация NLRP3-инфламмосомы (криопирина) и образование большого количества интерлейкина 1 (ИЛ1) [28, 29], который вырабатывается преимущественно макрофагами в тканях и моноцитами в циркулирующей крови и является мощным провоспалительным цитокином [30, 31].

После активации NLRP3 инициирует формирование инфламмасомы путем взаимодействия с ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – спекпоподобный белок, ассоциированный с апоптозом), который рекрутирует и активирует прокаспазу-1, в результате чего генерируется активная каспаза-1. Каспаза-1 представляет собой фермент, который расщепляет про-ИЛ1 β до его активной формы – ИЛ1 β [32].

ИЛ1 β индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ6, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, усиливает гранулопоэз [31]. Кроме того, ИЛ1 β является важным посредником, привлекающим клетки врожденного иммунитета в очаг инфекции и участвующим в модуляции клеток приобретенного иммунитета при многих реакциях [33, 34].

Крайне важно, что NLRP3-инфламмасома и связанный с ней воспалительный каскад могут быть непосредственно ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [35, 36].

Так, NLRP3-ассоциированное воспаление и ИЛ1 являются важным звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кристаллы ПФК наравне с кристаллами моноурата натрия (МУН), кристаллами холестерина и амилоидом воздействуют на молекулярные паттерны (DAMP), приводя к повреждению и гибели клеток, что в свою очередь потенцирует образование АТФ, который, наряду с митохондриальной ДНК (мтДНК) и активными формами кислорода (АФК), является основным триггером активации NLRP3-ассоциированного воспаления в миокарде. Считается, что именно митохондриальная дисфункция, развивающаяся вследствие воспаления, является ключевой в патогенезе ХСН [37]. Непосредственное участие в ремоделировании миокарда и прогрессировании ХСН принимают провоспалительные цитокины. Так, повышение уровня ИЛ1 наблюдается при ХСН и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, вне зависимости от причины развития ХСН. ИЛ1 β индуцирует хемотаксис лейкоцитов в поврежденный миокард, что способствует дальнейшей продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов и определяет системный воспалительный ответ [38]. Можно предполагать, что исходно высокий уровень ИЛ1, связанный с микрокристаллическим воспалением, может значительно повышать риск прогрессирования ХСН и ухудшать прогноз заболевания.

Помимо кристаллов ПФК, на патологию сердечно-сосудистой системы могут влиять и метаболические нарушения, с которыми ассоциирована БДПК. Так, одной из наиболее частых и изученных причин вторичной БДПК является гиперпаратиреоз. Паратиреоидный гормон (ПТГ) вырабатывается в ответ на гипокальцемию, которую выявляют чувствительные к кальцию рецепторы (CaSR). При снижении уровня кальция ПТГ, взаимодействуя со специфическими рецепторами, увеличивает реабсорбцию кальция почками, стимулирует костную резорбцию остеокластами и повышает активность почечной 1-гидроксилазы, что приводит к выработке 1,25-дигидроксикальцитрина D и повышает усвоение кальция в кишечнике [39].

Важно, что рецепторы, чувствительные к ПТГ, расположены в том числе в миокарде и сосудистой стенке. При физиологическом уровне ПТГ обладает положительным инотропным и хронотропным эффектами, является вазодилатором. Повышение уровня ПТГ, кальцитонина и медиатора внутриклеточного накопления ионизированного кальция часто отмечается у пациентов с декомпенсацией ХСН. Высокий уровень альдостерона, характерный для пациентов с ХСН, приводит к избыточной потере кальция, провоцируя тем самым развитие вторичного гиперпаратиреоза [40, 41].

В 2012 г. опубликованы результаты исследования, целью которого была оценка влияния уровня ПТГ на прогрессирование ХСН, в качестве маркера был выбран мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). В исследование включено 105 пациентов с ХСН, которым были выполнены катетеризация правых отделов сердца, эхокардиография, определялся уровень ПТГ и NT-proBNP в крови. Более высокие уровни ПТГ, даже в пределах нормальных значений, были ассоциированы с низким ударным объемом и более высоким функциональным классом ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Уровень ПТГ у пациентов с ХСН нарастал по мере увеличения давления заклинивания легочных капилляров и снижения ударного объема и коррелировал с уровнем NT-proBNP [42].

Сходные результаты, опубликованные двумя годами ранее немецкими авторами, получены в проспективном когортном исследовании, куда были включены 3232 пациента. Все они имели симптоматическую ишемическую болезнь сердца (ИБС), подтвержденную данными коронароангиографии. У 174 больных отмечалось повышение ПТГ >65 пг/мл, но только у трех пациентов с гиперпаратиреозом выявлена гиперкальциемия (>2,65 ммоль/л). Больные были разделены на квартили в зависимости от уровня ПТГ. Авторы установили, что класс ХСН по NYHA, частота фибрилляции предсердий и острого коронарного синдрома (ОКС), а также частота применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиков были значительно выше у пациентов с ПТГ в верхнем квартиле [43].

Таким образом, можно говорить о том, что уровень ПТГ непосредственно связан с гемодинамическими изменениями и может влиять на прогрессирование ХСН; это позволяет предположить, что своевременное лечение гиперпаратиреоза способно несколько снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

В зависимости от причины развития гиперпаратиреоза лечение может быть консервативным или хирургическим. Хирургическое лечение гиперпаратиреоза, связанного с аденомами паращитовидных желез, требует особого внимания. Описаны случаи развития обострения или даже манифестации БДПК после паратиреоидэктомии [44]. Это состояние расценивается как синдром «голодной кости» и связано с поглощением костной тканью кальция и магния, с развитием их дефицита в крови, что приводит к значительному повышению концентрации неорганического ПФС и массивной кристаллизации. Впрочем, развитие артрита — не самое опасное осложнение нарушения баланса электролитов и кальциевого обмена. В 2015 г. были опубликованы данные японских авторов, которые показали, что низкий уровень кальция ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Проводилось

сравнение двух групп пациентов с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), сопоставимых по уровню фосфора, натрия, калия, магния и цинка, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и систолической функции миокарда, но различавшихся по уровню кальция. В группе с низким уровнем кальция в сравнении с остальными пациентами отмечался более высокий уровень ЩФ (308,9 и 261,0 Ед/л; $p=0,026$), более низкий уровень 1,25-дигидроксидов витамина D (26,1 и 45,0 пг/мл; $p=0,011$), а также тенденция к повышению содержания ПТГ (87,5 и 58,6 пг/мл соответственно; $p=0,084$). У пациентов с гипокальциемией чаще выявлялись артериальная гипертензия, тахикардия, а также отмечалась склонность к удлинению интервала $Q-T$, что является фактором неблагоприятного прогноза при ХСН. За все время наблюдения (в среднем 643 дня) было 55 летальных исходов, из них 29 были связаны с сердечно-сосудистыми причинами, медиана выживаемости составила 521 день для пациентов с гипокальциемией и 657 дней при нормальном уровне кальция. Было показано, что гипокальциемия является независимым предиктором как сердечно-сосудистой, так и общей смертности у пациентов с ХСН и ХБП [45].

Другим состоянием, гораздо менее изученным, однако имеющим ассоциацию с ХК, является гемохроматоз. Гистологически изменения синовиальной оболочки при гемохроматозе и ХК схожи, также может иметь место общность клинической картины — острые приступы моноартрита, сходного с подагрическим [46]. По данным рентгенографии, частота ХК у пациентов с наследственным гемохроматозом значительно выше, чем в популяции, и достигает 33,5% [47]. Уже более 30 лет активно обсуждаются роль сывороточного железа в патогенезе атеросклероза и его влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Есть данные, что у пациентов с высоким уровнем железа риск инфаркта миокарда значительно возрастал, в некоторых исследованиях — в 2–3 раза [48, 49].

Влияние железа на прогрессирование атеросклероза в первую очередь обусловлено его способностью усиливать окислительный стресс. В процессе окислительно-восстановительной реакции переноса электронов между железом (Fe^{2+}) и железом (Fe^{3+}) образуется большое количество высокореактивных форм кислорода, что приводит к изменению липидов и белков, а также повреждению ДНК, в результате нарушается пролиферация клеток и развивается эндотелиальная дисфункция.

Среди метаболических нарушений, имеющих ассоциацию с БДПК, одно из наиболее часто встречающихся — гиперурикемия (ГУ), ее распространенность превышает 20% [50, 51].

В сосудистом русле мочевая кислота (МК) увеличивает экспрессию тромбоцитарного фактора роста, локальную продукцию тромбоксана и стимулирует циклооксигеназу 2, а также индуцирует пролиферацию эндотелия, продукцию ангиотензина II и повышает содержание маркеров окислительного стресса [52]. Растворимая МК оказывает стимулирующее действие на синтез ИЛ1 β [53]. Она также активирует выработку эндотелина 1, обладающего мощным вазопрессорным действием на гладкомышечные клетки аорты и сердечные фибробласты [54]. Эндотелиальная дисфункция, вызванная МК, предшествует образованию атеросклеротических бляшек и может быть предиктором прогрессирования атеросклероза [55]. Риск ОИМ был существенно выше у пациентов с ГУ, чем при нормальном

уровне МК (5,7 и 1,21% соответственно). Он существенно увеличивался при развитии подагры, до 14,1 и 11,6% соответственно. Пациенты с ГУ имели более высокий риск ИБС и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [51]. Работ, оценивающих сердечно-сосудистый риск при сочетании БДПК и ГУ, на сегодняшний день не проводилось, но можно предположить, что сумма факторов, агрессивно воздействующих на сосудистое русло (окислительный стресс, вызванный воспалением, вазоконстрикция и стимуляция атерогенеза) способна значительно увеличить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ухудшить прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией [20].

Также коррелирует с выраженностью клинических проявлений БДПК и оказывает свое влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний нарушение обмена магния, который является универсальным ионом, участвующим практически во всех основных метаболических и биохимических процессах в клетке, это мощный физиологический антагонист кальция. Соотношение Mg^{2+}/Ca^{2+} существенно влияет на активность Ca^{2+} -АТФазы и других белков кальциевых транспортеров [56].

Существует ряд исследований и клинических случаев, которые демонстрируют, что гипомагниемия, вне зависимости от вызвавших ее причин, коррелирует с более высокой частотой ХК [57].

Так, в 2017 г. были опубликованы результаты анализа двух популяционных перекрестных исследований, проведенных в Китае. В одно из них — Xiangya Hospital Health Management Center Study (Xiangya) — был включен 12 631 пациент [58], в другое — Xiangya Osteoarthritis Study I (ХО I) — 1316 человек [57]. Всем были проведены антропометрические измерения, рентгенография коленных суставов, определение уровня магния, железа, кальция, фосфора, цинка и ферритина. Распространенность ХК коленных суставов в исследовании Xiangya составила 1,3 и 1,5% у мужчин и у женщин соответственно [58]. Уровень сывороточного магния, даже в пределах нормальных значений, был обратно связан с частотой ХК. В ХО I распространенность ХК была выше и составила 3,1% у мужчин и 5,0% у женщин; при уровне магния в верхнем тертиле частота ХК снижалась до 2,0%. Таким образом, было показано, что у пациентов с более низким уровнем магния, даже в пределах нормальных значений, распространенность ХК значительно выше [57]. Как уже было сказано, магний принимает участие практически во всех метаболических процессах. Давно известно, что гипомагниемия наряду с гиперпаратиреозом является фактором риска кальцификации сосудов у пациентов с терминальной стадией ХБП и способствует увеличению смертности [59]. Дефицит магния вызывает эндотелиальную дисфункцию, активируя секрецию нескольких матриксных металлопротеаз и тромбоцитарного фактора роста, которые активно участвуют в патогенезе атеросклероза, приводит к увеличению высвобождения провоспалительных агентов (NF- κ B, ИЛ1, ФНО α) и увеличению продукции свободных радикалов. Магний обладает провоспалительным действием и способен усиливать окислительный стресс, тем самым потенцируя повреждение сосудистой стенки [60]. Есть данные, что гипомагниемия является фактором риска кальцификации митрального клапана, периферической артериальной кальцификации и утолщения комплекса интима-медиа в сонной артерии [61–63].

В клинической практике критическая гипомagneмия наиболее часто встречается у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе. В 2019 г. опубликованы результаты исследования, целью которого была оценка влияния гипомagneмии на смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с терминальной ХБП. Наблюдались 392 пациента, которые были разделены на три группы: в первую вошли 116 пациентов с низким (<2,6 мг/дл), во вторую — 136 со средним (2,6–2,9 мг/дл) и в третью — 140 с высоким содержанием магния (≥3,0 мг/дл). Больные наблюдались в течение 4 лет, и за это время было зарегистрировано 117 летальных исходов. В группе с высоким уровнем магния выживаемость была несколько выше, нежели в двух других группах, однако эти различия не достигли статистической значимости. Таким образом, можно предполагать, что гипомagneмия может быть связана с более высокой смертностью, как общей, так и сердечно-сосудистой, но доказательная база на сегодняшний день недостаточна [64]. Тем не менее, учитывая провоспалительное действие, способность усиливать окислительный стресс и потенцировать сосудистую кальцификацию, связь с гипокалиемией (приводящей к жизнеугрожающим аритмиям), а также участие в атерогенезе, можно считать, что гипомagneмия является значимым фактором повышения сердечно-сосудистого риска.

Важно, что магний поступает в организм исключительно извне, а его сывороточный уровень — это не более 1% от общего количества магния в организме, в связи с чем его истинное содержание оценивать крайне сложно и снижение концентрации в тканях может оставаться недооцененным. Несмотря на то что усвоение магния происходит в кишечнике, важнейшим органом, поддерживающим его баланс, являются почки [65]. Около 50–60% всего магния в организме сконцентрировано в костной ткани, поскольку происходит постоянный обмен ионами между сывороткой крови и поверхностью кости, концентрация магния существенно влияет на костный метаболизм [66]. Гипомagneмия может быть связана с различными причинами, такими как недостаточное поступление магния с пищей, нарушение всасывания, нарушение функции почек, приводящее к увеличению выведения магния; отдельно выделяют генетически детерминированную гипомagneмию. Снижение уровня магния часто сопровождается гипокалиемией, что связано с повышенной секрецией калия дистальными нефронами, и гипокальциемией, связанной с нарушением чувствительности рецепторов к ПТГ, также отмечается снижение уровня непосредственно ПТГ.

Еще одним редким заболеванием, ассоциированным с ХК и БДПК, является гипофосфатазия — это наследственное заболевание, обусловленное результатом мутации с участием гена *ALPL* на хромосоме 1, кодирующей тканевую неспецифическую ЩФ. Гипофосфатазия имеет пять вариантов клинического течения — от тяжелой внутриутробной патологии до симптоматического течения у взрослых. Характерные проявления — ранняя потеря зубов, боли в костях, остеопороз, патологические переломы и ХК. ЩФ дефосфорилирует несколько субстратов, включая неорганический ПФС, накопление которого приводит к увеличению количества неминерализованного остеоида и патологической кальцификации [67]. К.Е. Berkseth и соавт. [68] опубликованы данные многолетнего наблюдения,

в которое вошли 22 пациента, преимущественно женщины, средний возраст составил 49 лет. Рентгенологически подтвержденный ХК имели 27% пациентов, и 14% страдали БДПК.

Уровень тканевой ЩФ непосредственно связан с атерогенезом [69]. Известно, что наибольшую опасность представляют нестабильные атеросклеротические бляшки, склонные к разрыву. У человека все атеросклеротические бляшки постепенно оссифицируются, и кальций является важным фактором, влияющим на стабильность. Однако кальцификация вариабельна: она может протекать с образованием ткани, схожей с костной, что приводит к стабилизации бляшки и является адаптивным процессом, а может выражаться в отложении микрокальцинатов, которые, напротив, увеличивают риск разрыва. Тканевая ЩФ активируется в сосудистой стенке цитокинами — ФНОα и ИЛ1 [70] — и стимулирует дифференцировку гладкомышечных клеток сосудистой стенки в хондроциты, тем самым способствуя безопасной кальцификации, стабилизирующей бляшки [71]. Можно предположить, что патологически низкий уровень ЩФ ассоциирован не только с кальцификацией суставов, ведущей к образованию ХК, но и с отложением микрокальцинатов в сосудистой стенке, а значит более высоким сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Долгое время ошибочно считалось, что в процесс кальцификации вовлекаются преимущественно суставы и заболевание не имеет системных проявлений. По мере накопления информации и совершенствования диагностических возможностей становится очевидно, что развитие ХК и кальцификация сосудов являются родственными процессами и протекают параллельно. На основании уже проведенных исследований и отдельных клинических наблюдений может быть сделан вывод о том, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с БДПК превышает таковой в популяции. Это подтверждается и предварительными результатами работы, проводимой в настоящее время в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [72], где было продемонстрировано, что высокий и очень высокий риск по SCORE отмечался более чем у 50% пациентов. При этом высокий сердечно-сосудистый риск связан не только с процессом кальцификации, но и с эндокринными и электролитными нарушениями, ассоциированными с ХК, такими как гиперпаратиреоз, гемохроматозы, нарушение обмена кальция, магния и фосфора, а также с кристалл-индуцированным воспалением. Нарушения метаболизма могут быть как триггером для развития БДПК, так и следствием заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Обзор выполнен в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (№АААА-А19-119021190150-6).

ЛИТЕРАТУРА

- Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА и др. Пирофосфатная артропатия ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. Современная ревматология. 2010;4(2):5-11 [Barskova VG, Ilyina AE, Semenova LA, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: time to reassess its importance in joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
- Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the «pseudogout syndrome». II. Identification of crystals. *Ann Intern Med*. 1962;56:738-45.
- McCarty DJ. Pseudogout, articular chondrocalcinosis. In: Hollander JL, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1966. P. 947-63.
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology*. 2009;48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Ivorra J, Rosas J, Pascual E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:582-4. doi: 10.1136/ard.58.9.582
- 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
- Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2575-84. doi: 10.1056/nejmra1511117
- Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:280-4. doi: 10.1136/ard.42.3.280
- Masuda I, Ishikawa K. Clinical features of pseudogout attack: a survey of 50 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;229:173-81.
- Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Opinion Rheum*. 2016;28(2):133-9. doi: 10.1097/bor.0000000000000246
- Shirazian H, Chang EY, Wolfson T, et al. Prevalence of sternoclavicular joint calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition on computed tomography. *Clin Imag*. 2014;38:380-3. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.02.016
- Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):973-81. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.136
- Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In: Koopman W, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1997. P. 2103-26.
- Huau JP, Geubel A, Koch MC, et al. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin Rheumatol*. 1986;5:317-24. doi: 10.1007/bf02054248
- Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:457-64. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
- 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
- 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
- Meulenbelt I, Min JL, van Duijn CM, et al. Strong linkage on 2q33.3 to familial early-onset generalized osteoarthritis and a consideration of two positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(12):1280-7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201704
- Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, et al. A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1756-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205149
- Costello JC, Rosenthal AK, Kurup IV, et al. Parallel regulation of extracellular ATP and inorganic pyrophosphate: roles of growth factors, transduction modulators, and ANK. *Connect Tissue Res*. 2011;52:139-46. doi: 10.3109/03008207.2010.491928
- Rosenthal AK, Gohr CM, Mitton-Fitzgerald E, et al. The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R154. doi: 10.1186/ar4337
- Kiec-Wilk B, Stolarz-Skrzypek K, Sliwa A, et al. Peripheral blood concentrations of TGF- β 1, IGF-1 and bFGF and remodelling of the left ventricle and blood vessels in hypertensive patients. *Kardiol Pol*. 2010;68:996-1002.
- Yue Y, Meng K, Pu Y, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:124-30. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.018
- Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:6-16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
- Petit H, Marcellin L, Chatelus E. Lumbar spine chondrocalcinosis. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1288-9. doi: 10.3899/jrheum.161452
- Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med*. 1977;87(2):241-2. doi: 10.7326/0003-4819-87-2-240
- Martinson F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
- Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*. 2017;51(4):453-60. doi: 10.1007/s00391-017-1197-3
- Sharma AA, Jen R, Kan B, et al. Impaired NLRP3 inflammasome activity during fetal development regulates IL-1 β production in human monocytes. *Eur J Immunol*. 2015;45:238-49. doi: 10.1002/eji.201444707
- 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
- Franchi L, Nunez G. Immunology. Orchestrating inflammasomes. *Science*. 2012;337:1299-300. doi: 10.1126/science.1229010
- Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:826-37. doi: 10.1038/nri2873
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
- Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol*. 2017;113(1). doi: 10.1007/s00395-017-0663-9
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Гббк/ 4):28-34 [Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):28-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-28-34

37. Jahng JWS, Song E, Sweeney G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Exper Mol Med*. 2016;48(3):e217. doi: 10.1038/emm.2016.20
38. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117:3720-32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
39. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42:35-70. doi: 10.1080/10408360590886606
40. Schmid C, Kiowski W. Hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*. 1998;104:508-9.
41. Kamalov G, Deshmukh PA, Baburyan NY, et al. Coupled calcium and zinc dyshomeostasis and oxidative stress in cardiac myocytes and mitochondria of rats with chronic aldosteronism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:414-23. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181a15e77
42. Sugimoto T, Dohi K, Onishi K, et al. Interrelationship between haemodynamic state and serum intact parathyroid hormone levels in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2012;99(2):111-5. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302779
43. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*. 2010;31(13):1591-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq109
44. Tai C, Oh H, Seet J, et al. Pseudogout – a rare manifestation of hungry bone syndrome after focused parathyroidectomy. *Ann Royal Coll Surg Engl*. 2018;100(5):e106-e108. doi: 10.1308/rcsann.2018.0028
45. Miura S, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease. *J Cardiac Failure*. 2015;21(8):621-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.015
46. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, et al. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(6):1214-9. doi: 10.1136/ard.2009.120204
47. Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E, et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2145-51. doi: 10.1136/ard.2009.122119
48. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, et al. High store iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992;Sep;86(3):803-11. doi: 10.1161/01.cir.86.3.803
49. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, et al. Association between body iron stores and risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation*. 1998;97:1461-6. doi: 10.1161/01.cir.97.15.1461
50. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
51. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012;125:679-87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
52. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26:269-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
53. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):41-8 [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):41-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
54. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol*. 2010;139:42-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.09.004
55. Rabelink TJ, Luscher TF. Endothelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:267-71. doi: 10.1161/01.ATV.0000196554.85799.77
56. Ellman MH. Chondrocalcinosis and hypomagnesemia. *New Engl J Med*. 2009;360(1):71. doi: 10.1056/nejmicm050004
57. Zeng C, Wei J, Terkeltaub R, et al. Dose-response relationship between lower serum magnesium level and higher prevalence of knee chondrocalcinosis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1450-6
58. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Relationship between serum magnesium concentration and radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1231-6. doi: 10.3899/jrheum.141414
59. Wei M, Esbaei K, Bargman J, et al. Relationship between serum magnesium, parathyroid hormone, and vascular calcification in patients on dialysis: A literature review. *Perit Dial Int*. 2006;26:366-73.
60. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Hypomagnesemia, chronic kidney disease and cardiovascular mortality: Pronounced association but unproven causation. *Hemodial Int*. 2014;18(4):730-9. doi: 10.1111/hdi.12159
61. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2036-7. doi: 10.1093/ndt/12.9.2036
62. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2007;68:222-7. doi: 10.5414/cnp68222
63. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res*. 2004;17:102-8.
64. Tamura T, Unagami K, Okazaki M, et al. Serum magnesium levels and mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 2:88-94. doi: 10.1159/000496659. Epub 2019 Apr 3.
65. Pham PC, Pham PA, Pham S, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;219. doi: 10.2147/ijnrd.s42054
66. Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate, magnesium and vitamin D. In: Allgrove J, Shaw NJ, eds. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel: Karger; 2015. Vol. 28. P. 7-32. doi: 10.1159/000380990
67. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in adults: clinical assessment and treatment considerations. *J Bone Mineral Res*. 2017;32(10):1977-80. doi: 10.1002/jbmr.3226
68. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013;54(1):21-7. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.024
69. Vliegenthart RM, Oudkerk A, Hofman HH, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112(4):572-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488916
70. Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:2475-89. doi: 10.1007/s00018-015-1876-4
71. Bessueille L, Fakhry M, Hamade E, et al. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: A possible role for IL-1β. *FEBS Lett*. 2015;589(19 PartB):2797-804. doi: 10.1016/j.febslet.2015.07.045
72. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545-52 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552