

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КРИСТАЛЛЫ ХОЛЕСТЕРИНА В ПОДАГРИЧЕСКОМ ТОФУСЕ

*М.С. Елисеев, М.М. Захарова, А.А. Федорова, В. Г. Барскова, В.А. Насонова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

В настоящее время идентификация и изучение кристаллов, образующихся в живом организме, имеет большое значение для решения вопросов диагностики, патогенеза и лечения различных заболеваний, в том числе подагры. Известно, что подагрический артрит всегда сопровождается наличием в синовиальной жидкости и суставных тканях, особенно в синовиальной оболочке, кристаллов МУН, обнаружение которых является абсолютным диагностическим критерием подагры [2, 3, 4]. Наряду с этим показано, что у некоторых больных подагрой одновременно с МУН обнаруживаются и кристаллы другого происхождения [5]. Наиболее частым является сочетание МУН и кристаллов пирофосфата кальция [5, 6]. Однако наличие последних ассоциируется прежде всего с пирофосфатной артропатией — другим микрокристаллическим заболеванием. Имеются немногочисленные данные (около 15 описанных в медицинской литературе случаев) и об ассоциации острого артрита с наличием в синовиальной жидкости кристаллов холестерина (ХС) [7]. В единичных сообщениях приводятся данные об одновременном выявлении в одном и том же суставе кристаллов МУН и ХС [8].

Подкожные узлы встречаются и при многих других ревматических (системной красной волчанке, склеродермии, васкулитах), а также неревматических заболеваниях (заболеваниях поджелудочной железы, амилоидозе, ретикулоэритроцитозе, некоторых вирусных, бактериальных и грибковых инфекциях) [9]. Узлы могут формировать и кристаллы, вызывающие микрокристаллическое воспаление. При ревматических заболеваниях подкожные узлы наиболее часто встречаются при ревматоидном артрите (РА) и подагре [9]. У больных подагрой подкожные узлы, получившие название тофусы, образуются преимущественно из конгломератов

кристаллов МУН [9]; описаны случаи формирования периапартулярных и подкожных узлов из кристаллов гидроксиапатитов и дигидропирофосфата кальция [9-12]. При этом случаи выявления тофусов, состоящих из кристаллов ХС, как и случаи обнаружения кристаллов ХС в подагрических тофусах, крайне редки и их можно считать уникальными [13].

Представляем описание клинического наблюдения больной подагрой, у которой из тофуса в области локтевого сустава были выделены одновременно кристаллы МУН и ХС.

Больная В., 63 г., поступила в ноябре 2004 г. в клинику ГУ Института ревматологии РАМН. При поступлении предъявляла жалобы на боли «во всех суставах», припухлость суставов кистей, ограничение движения в левых тазобедренном и коленном суставах, слабость, нарушение сна.

Из анамнеза известно, что впервые артрит 1-го плюснефалангового сустава справа развивался в августе 1995 г. (в возрасте 54 лет), за год до наступления менопаузы. Развитие артрита сопровождалось повышением температуры тела до 37,8° С. В течение 3-х недель боли и припухлость в суставе постепенно регрессировали, лекарственных препаратов больная не принимала. Через несколько недель — аналогичный артрит 1-го плюснефалангового сустава слева, который также купированный без применения лекарственных препаратов в течение 3-х недель. Через полгода — бурсит левого локтевого сустава, был купирован внутрисуставным введением кеналого. Через год от начала заболевания отметила появление подкожного узла в области левого локтевого сустава, а через 3-4 года — правого. Вплоть до 1998 г. повторялись приступы артритов 1-х плюснефаланговых суставов, левого локтевого с частотой 5-6 раз в год, длительностью не более трех недель. К врачам не обращалась, самостоятельно принимая неизвестные гомеопатические препараты. В дальнейшем частота и продолжительность приступов артрита непрерывно увеличивалась, присоединились артриты голеностопных, коленных, локтевых, пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, к 2000 г. течение артритов приобрели хронический характер. В 2002г. больная впервые обратилась к ревматологу, кото-

рым был выставлен диагноз РА и назначен ортофен по 150 мг/сут, боли в суставах уменьшились. В том же году — перелом шейки левого бедра, по поводу которого был проведен остеосинтез. Больная продолжала регулярно принимать ортофен по 150 мг/сут, эффективность которого постепенно снижалась, в сентябре 2004 г. вновь была консультирована ревматологом.

При амбулаторном обследовании в сентябре 2004 г. определялись повышение СОЭ (37 мм/час), впервые обнаружена ГУ [мочевая кислота (МК) — 753 мкмоль/л] и гипергликемия (глюкоза — 6,74 ммоль/л), повышение сыровоточного уровня мочевины (16,7 ммоль/л) и креатинина (124,2 мкмоль/л). Сыровоточный уровень ХС составил 4,5 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности — 0,85 ммоль/л (в норме). По рекомендации ревматолога ортофен был заменен на мовалис по 15 мг/сут, однако существенного эффекта не отмечено, и больная была направлена на госпитализацию в ГУ Институт ревматологии РАМН с целью уточнения диагноза и лечения.

Выяснилось, что с 1979 г. больная страдает гипертонической болезнью (максимальное АД 220/120 мм рт. ст.), с середины 80-х гг. стала постоянно принимать гипотиазид по 25 мг/сут (с 1998 г. был заменен на арифон по 2,5 мг/сут) и нерегулярно — верошпирон и фуросемид. Адаптирована к АД 160/100 мм рт.ст. В 1994 г. был диагностирован хронический пиелонефрит. В 2002 г. — перелом шейки левого бедра после неудачного падения, проводилось оперативное лечение (остеосинтез). В 2004 г. — вколоченный перелом медиального отдела луча со смещением. В том же году эндокринологом по месту жительства поставлен диагноз сахарный диабет, тип 2, рекомендована диетотерапия.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 155 см, вес 60 кг, окружность талии (ОТ) = 94 см, индекс массы тела (ИМТ) — 25 кг/м². Хромает, ходит с опорой на костыли из-за болей в тазобедренных суставах. В области локтевых суставов подкожные узлы: слева — 3х4 см, справа — 1х1,5 см (рис. 1). Мышечная сила кистей снижена, гипотрофия мышц тыльной поверхности кистей, ульнарная девиация кистей. Пальпируемая припухлость и болезненность пястнофаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов, правого лучезапястного, голеностопных, 1-го левого плюснефалангового суставов. Узелки Гебердена. Изменения конфигурации левого коленного сустава, ограничение объема движения в нем (разгибание — 170°, сгибание — 90°). Сгибательная контрактура левого локтевого сустава (угол разгибания — 160°). Ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе, укорочение правой ноги на 2 см. Подвывихи первых плюснефаланговых суставов, их вальгусная деформация. Артериальное давление 180/100 мм рт. ст. В остальном — без особенностей.

Лабораторные показатели: СОЭ — 45 мм/час, МК — 505,2 мкмоль/л, глюкоза — 8,3 ммоль/л, ХС — 5,2 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 1,83 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности — 1,32 ммоль/л, креатинин — 120,4 мкмоль/л, СРБ — 2,4 мг/%, ревматоидный фактор — 1/40 (латекс тест). В общем анализе мочи: белок — 0,24 г/л, лейкоциты — 10-16 в поле зрения, бактерии. В анализе по Нечипоренко: лейкоциты — 4600, бактерии — умеренно. Экскреция МК с мочой — 1,3 ммоль/сут (норма — 1,5-4,5 ммоль/сут). Клубочковая фильтрация — 50 мл/мин.

На рентгенограммах кистей и дистальных отделов стоп: кистовидные просветления костной ткани со склеротическим ободком, в 1-х плюснефаланговых суставах по типу «пробойника», эрозии отдельных суставных поверхностей, сужены суставные щели.

УЗИ органов брюшной полости: жировой гепатоз, увеличение размеров печени. Уменьшение размера левой почки (87х40 мм). Истончение и уплотнение паренхимы почек, расширение чашечек, микролиты в левой почке.

С диагностической целью была проведена пункция подкожного узла в области левого локтевого сустава. Содержимое тофуса представляло собой густую массу серовато-белого цвета, объем экссудата составил 4 мл. Методом поляризационной микроскопии было установлено, что указанная субстанция включает в себя скопления МУН и кристаллов ХС. Множественные МУН размером от 10 до 30 мкм имели игловидную форму, сильное двулучепреломление (рис. 2). Количество кристаллов ХС колебалось от 2 до 5 в поле зрения микроскопа. Пластинчатые кристаллы ХС имели прямоугольную или почти квадратную форму, структурные углы, отклоняющиеся от угла 90° на $\pm 5^\circ$, толщину 0,2-0,5 мкм, размер 20-80 мкм (рис. 3).

На основании обнаружения кристаллов МУН, а также учитывая данные анамнеза, асимметричный характер артрита, дебют болезни с артрита первых плюснефаланговых суставов, повышение уровня МК в крови, характерный для подагры симптом «пробойника» на рентгенограммах стоп, был выставлен диагноз: подагра, тофусная форма, диуретикоиндуцированная, хроническое течение, хронический подагрический артрит, подагрическая нефропатия (нефролитиаз; ХПН, начальная стадия). Состояние после остеосинтеза головки левой бедренной кости в 2002 г. Генерализованный остеоартроз: артроз суставов кистей, гонартроз, коксартроз. Асептический некроз головки левой бедренной кости и крыши вертлужной впадины. Сахарный диабет, тип 2, средней степени тяжести, субкомпенсация. Артериальная гипертензия. Системный остеопороз, множественные переломы.

Пациентке была рекомендована малопуриновая диета с ограничением жирной, сладкой пищи, низкомолекулярных углеводов. Был начат подбор дозы

аллопуринола с 50 мг/сут, подобрана гипотензивная терапия (эналаприл 20 мг/сут, коринфар-ретард 40 мг/сут), отменены мочегонные препараты. Проводилось лечение хронического пиелонефрита, назначена антиостеопоротическая терапия (микальчик спрей в нос 200 Ед/сут, натекаль 1200 мг/сут), продолжен прием нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесил 200 мг/сут, со снижением дозы до 100 мг/сут вследствие уменьшения выраженности болевого синдрома через 2 недели приема препарата).

При амбулаторном осмотре в феврале 2005 г.: жалобы на периодически возникающие боли в оперированном бедре при движении. Прекратила прием нимесила в декабре 2004 г. в связи с исчезновением болей в суставах, продолжала прием остальных назначенных во время госпитализации препаратов. Размеры и форма подкожных тофусов с области локтевых суставов не изменились. Экссудативные явления в суставах отсутствуют, при пальпации суставов болезненных ощущений не отмечает. АД=140/90 мм рт.ст. Отмечены нормализация уровня гликемии (5,2 ммоль/л), показателей почечной функции (сывороточный уровень мочевины- 6,3 ммоль/л, креатинина- 100 мкмоль/л), сывороточного уровня МК (298,9 мкмоль/л), увеличение КФ до 60 мл/мин, экскреции МК с мочой (2,0 ммоль/сут). Сывороточный уровень ХС оставался в норме (4,6 ммоль/л).

Выявление кристаллов МУН давно считается «золотым стандартом» диагностики подагры. Недавно проведенное исследование с участием четырех специально обученных независимых экспертов продемонстрировало высокую чувствительность (95,3%) и специфичность (97,2%) выявления в синовиальной жидкости кристаллов МУН [14]. В то же время идентификация кристаллов до сих пор не считается рутинным методом и требует от исследователя большого опыта. Так, по данным Н.Р. Schumacher, исследование синовиальной жидкости может давать и ошибочные результаты, о чем свидетельствует независимый анализ синовиальной жидкости у 30 больных в четырех разных лабораториях. Кристаллы МУН обнаружили у 11 из 30 больных, причем противоречивые результаты были получены в 8 случаях; а после исследования синовиальной жидкости у 34 больных с предполагаемым диагнозом подагра у 9 из них диагноз был изменен [15, 16]. Увеличивает вероятность обнаружения кристаллов в синовиальной жидкости предварительное центрифугирование [16], но в случае отсутствия синовита и при малом количестве синовиальной жидкости проведение полноценного исследования затруднительно. Иногда кристаллы выявляются при биопсии синовиальной оболочки, однако данный метод также недостаточно широко используется в клинической практике, и информативность полученных данных не всегда достаточна [15, 16].

В этой связи незаменимым диагностическим методом в ряде случаев может служить биопсия подкожных узловых образований. Так, наличие у нашей больной в течение многих лет хронического артрита с симметричным поражением мелких суставов кистей, эрозиями суставных поверхностей, сужением суставных щелей по данным рентгенографии кистей и стоп, выявление в сыворотке крови ревматоидного фактора не позволяло исключить диагноз РА. Обнаружение в подкожном узле скопленных кристаллов МУН полностью отвергло диагноз РА и позволило подтвердить подагру.

Особый интерес представляет факт выявления в биоптате подкожного узла у обследованной нами больной кристаллов ХС. Чаще всего кристаллы ХС находят в синовиальной жидкости и подкожных узлах при РА [17, 18]. Единичные случаи обнаружения кристаллов ХС описаны у больных остеоартрозом [19], подагрой [8], системной склеродермией [20], анкилозирующим спондилоартритом [21], при локтевых и метатарзальных бурситах [18, 22]. В эксперименте показана возможность развития кристалл-ассоциированного артрита при действии кристаллов холестерина: их введение в коленные суставы кроликов приводило к развитию острого синовита, достигающего максимальной выраженности к концу 1-х суток после инъекции [21].

Интересно, что ни в нашем, ни в большинстве описанных ранее случаев выявления кристаллов ХС в синовиальной жидкости или тофусах не было обнаружено связи с нарушениями липидного обмена по данным исследований сыворотки крови [13, 18]. Кроме того, холестериновые тофусы, чаще всего единичные, располагаются локально, подтверждая тем самым отсутствие генерализованных метаболических нарушений, приводящих к их формированию [13, 23]. Схожим образом, не является достаточным фактором для кристаллизации уратов и ГУ, встречающаяся во много раз чаще подагры, как и гиперхолестеринемия, сопровождающая множество патологических состояний.

В большинстве описанных случаев развитию узловых образований с наличием в них кристаллов ХС предшествовала хроническая травматизация, часто обусловленная ношением неудобной обуви, активной физической работой [13, 23-25]. Мы можем предположить, что и в описанном нами клиническом наблюдении имела место хроническая микротравма: больная на протяжении более чем 20 лет работала диспетчером, опираясь на рабочий стол во время работы левым локтем.

В настоящее время известно, что процессы как физиологической, так и патологической минерализации могут быть генетически детерминированы и регулируются действием белков, ингибирующих и стимулирующих ее [26]. Тем не менее причины образования как МУН, так и кристаллов ХС до сих пор остаются не выясненными. Кроме

того, само наличие кристаллов не всегда приводит к развитию острого воспаления и, вероятно, разные кристаллы могут вызывать воспалительный ответ различной степени выраженности. Так, сравнительная характеристика кристалл-индуцированного синовита показала значительно меньший воспалительный потенциал кристаллов ХС по сравнению с кристаллами МУН и пирофосфата кальция [21]. Однако малая растворимость кристаллов ХС и их резистентность к фагоцитированию могут способствовать формированию стойкого хронического воспаления [21]. Могут иметь клиническое значение и иммунологические особенности кристалл-индуцированного воспаления. Интенсивность микрокристаллического воспаления во многом зависит от особенностей сдвигов в состоянии равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами. Например, в отличие от кристаллов пирофосфата кальция и гидроксиапатитов, кристаллы МУН выраженно

стимулируют выработку моноцитами и синовиоцитами провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухоли- α [27], а трансформирующий фактор роста $\beta 1$ способствует развитию МУН-ассоциированного воспаления *in vivo* [28]. Кристаллы пирофосфата кальция в большей степени, чем кристаллы МУН, способны к IgG-зависимой активации нейтрофилов за счет увеличения цитоплазматического уровня Са [29]. Можно предположить, что существуют и характерные иммунологические особенности развития воспаления, индуцированного кристаллами ХС.

Сочетание кристаллов холестерина с МУН при подагре — явление необычное и клиническое значение этого феномена пока не ясно. Считаем, что идентификация кристаллов в различных тканях и средах, изучение механизмов их образования и особенностей связанного с ними воспаления должны являться важным звеном в диагностике и лечении ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практич. ревматол., 2004, 1, 5-7.
- Mc. Carty D. J. Crystals and arthritis. Dis. Mon., 1994, 40(6), 255-299.
- Pascual E., Batlle-Gualda E., Mertines A. et al. Synovial fluid analysis for diagnosis of litercritical gout. Ann. Intern. Med., 1999, 10, 756-759.
- Perkins P., Jones A. Gout. Ann. Rheum. Dis., 1999, 58, 611-616.
- Fam A.G. Basic calcium phosphate (apatite) crystal deposition diseases. Jn. Smyth, V. Holers. Editors gout, hyperuricemia, and other crystal- associated arthropathies. New York: Marsel Dekker Inc., 1999, 333-358.
- Jerret M., Grayzet A. Simultaneous gout, pseudo gout and septic arthrites. Arthr. Rheum., 1980, 23, 128-129.
- Dylewski J., Awan Z., Roy I. Acute monoarticular arthritis caused by Maltese cross-like crystals. CMAJ, 2005, 172 (6), 741-742.
- Fam A.G. Cholesterol crystal in gouty bursitis. J. Rheumatology, 2001, 28, 8.
- Moore C.P., Willkens R.F. The subcutaneous nodule: its significance in the diagnosis of rheumatic disease. Semin. Arthr. Rheum., 1977, 7, 63-79.
- Leisen J.C.C., Austad E.D., Blumh G.B. et al. The tophus in calcium pyrophosphate deposition disease. JAMA, 1980, 244, 1711-1722.
- Ling D., Murphy W.A., Kiriakos M. Tophaceous pseudogout. AJR Am. J. Roentgenol., 1982, 138, 162-165.
- Schumacher H.R., Miller J.L., Ludivico C. et al. Erosive arthritis associated with apatite crystal deposition. Arthr. Rheum. 1981, 24, 31-37.
- Kelley J.T., Agudelo C. Subcutaneous tophaceous nodule formation due to deposition of cholesterol crystal. J. Rheum., 2002, 29, 1798-1799.
- Lumbreras B., Pascual E., Frasset J., et al. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64(4), 612-615.
- Schumacher H.R. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In: Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., editor. In Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993, 562-578.
- Lane L. Request centrifuging of synovial fluid for accurate gout diagnosis. Rev. Pract., 1994, 44(2), 197-200.
- Woug P.K.K., Jork J.R., Ryan D., et al. Crystal unclear. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59, 83-85.
- Ettlinger R.E., Hunder G.G. Synovial effusions containing cholesterol crystal; Report of 12 patients and review. Mayo Clin. Proc., 1979, 54, 366-374.
- Fam A.G., Pritzker K.P.H., Cheng P.T., Little A.H. Cholesterol crystal in osteoarthritic joint effusions. J. Rheumatol., 1981, 8, 273-280.
- Fam A.G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 1992, 4, 574-582.
- Pritzker K.P., Fam A.G., Omar S.A., Gertzbein S.D. Experimental cholesterol crystal arthropathy. J. Rheumatol., 1981, 8(2), 281-290.
- Campbell R.S.D., Montgomery R.J. A cholesterol-containing foreign body granuloma presenting as an inter-metatarsal bursa. Skeletal Radiology, 2005, 34, 239-243.

23. Fam A.G, Sugai M., Gertner E., Lewis A. Cholesterol "tophus". *Arthr. Rheum.*, 1983, 26, 1525-1528.
24. Fam A.G. Subcutaneous cholesterol crystal deposition and tophus formation. *Arthr. Rheum.* 1989, 32, 1190-1191.
25. Szachnawske P., Bridges A.J. Subcutaneous cholesterol nodules. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2391-2392.
26. Kirsch T. Determinants of pathological mineralization. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2006, 18, 174-180.
27. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *Clin. Invest.*, 1991, 87(4), 1375-1381.
28. Lioty F., Prud'hommeaux F., Schiltz C., et al. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo by transforming growth factor β 1. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 1192-1198.
29. Fam A.G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7(4), 364-368.

Поступила 21.06.07