

Спорные вопросы номенклатуры и терминологии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич,
elicmax@yandex.ru
Contacts: Maxim Eliseev,
elicmax@yandex.ru

Поступила 20.12.2024
Принята 27.12.2024

Начиная с момента обнаружения в начале 60-х годов прошлого века D.J. McCarty кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости пациента с подозрением на подагру, описания D. Zitnan и S. Sitaj рентгенологических признаков кальцификации хряща, последующего появления терминов «псевдоподагра» и «хондрокальциноз» и вплоть до настоящего времени не решен вопрос стандартизации терминов и определений, связанных с заболеванием, состояний и симптомов. Рассмотренные в статье различные альтернативные варианты названий заболевания и классификации фенотипов должны быть основой для создания единой номенклатуры болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, отражающей суть заболевания и понятной для врачей и пациентов.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, кристаллы пирофосфата кальция, хондрокальциноз, псевдоподагра, пирофосфатная артропатия

Для цитирования: Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Спорные вопросы номенклатуры и терминологии болезней депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):5–11.

CONTROVERSIAL ISSUES OF NOMENCLATURE AND TERMINOLOGY OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Maxim S. Eliseev, Evgeny L. Nasonov

Since the discovery in the early 1960s by D.J. McCarty crystals of calcium pyrophosphate in the synovial fluid of a patient with suspected gout, descriptions by D. Zitnan and S. Sitaj of radiological signs of cartilage calcification, and the subsequent appearance of the terms “pseudogout” and chondrocalcinosis, up to the present time, the issue of standardization of terms and concepts related to the disease of conditions and symptoms has not been resolved. The various alternative names of the disease and classification of phenotypes considered in the article should be the basis for creating a unified nomenclature of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals, reflect the essence of the disease, and be understandable to doctors and patients.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, crystals of calcium pyrophosphate, chondrocalcinosis, pseudogout, pyrophosphate arthropathy

For citation: Eliseev MS, Nasonov EL. Controversial issues of nomenclature and terminology of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):5–11 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-5-11

История изучения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция в основных терминах и понятиях

В отличие от подагры, история изучения которой исчисляется тысячелетиями, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), также относящаяся к группе микрокристаллических артритов и распространенная едва ли не столь же широко, как подагра, впервые была описана всего несколько десятилетий назад [1], хотя первое упоминание об отложениях кристаллов кальция в хрящевой ткани датируется еще 1842 г. Roderick McLeod при проведении очередной аутопсии был удивлен наличию какой-то белой порошкообразной субстанции на поверхности суставного хряща [2]. Весьма вероятно, речь шла о хондрокальцинозе (ХК). Через три десятилетия R. Adams опубликовал еще одно подробное описание ХК фиброзного хряща мениска, наблюдаемого на аутопсии у пациента с хроническим течением ревматизма [2]. Совершенно логично,

что вплоть до работ D.J. McCarty обычными ошибочными диагнозами при БДПК была все та же подагра, диагноз которой на протяжении многих веков выставляли едва ли не в каждом случае артрита [3], а также ревматоидный артрит (РА), остеоартрит (ОА), спондилоартрит и др. Однако все изменилось с появлением рентгенографии, которая позволила выявлять депозиты кристаллов кальция внутри хряща прижизненно. В 1922 г. J. Calvé и M. Galland запатентовали визуализированную ими на рентгенограмме кальцификацию межпозвоночных дисков, симулирующую, по мнению авторов, довольно распространенный тогда туберкулезный артрит межпозвоночных суставов (болезнь Потта) [2]. Спустя 5 лет молодой хирург F. Mandl, который заложил фундаментальные принципы патофизиологии парашитовидной железы и впервые провел страдавшему фиброзно-кистозным остеоитом (болезнь Энгеля — Реклингхаузена) 34-летнему водителю трамвая паратиреоидэктомию, опроверг гипотезу о компенсаторной гиперплазии

паращитовидной железы при этой патологии [4] и опубликовал монографию, посвященную заболеваниям коленных суставов, где были представлены рентгенограммы с признаками кальцификации хряща [2]. Тогда же, в 1929 г., Т. Tobler [5] обнаружил кальцификацию в 25% из 400 менисков, полученных от 100 трупов различного возраста (от раннего детского до старческого). Много позже D.J. McCarty и соавт. [6], которые провели значительно большее по объему исследование (2 270 препаратов менисков) и выполняли химический анализ полученного материала, показали, что посмертная рентгенография позволила выявить кальцификацию у 3,3% из 215 трупов. Во многих случаях кальцинаты были слишком малы для идентификации. Это было явным признаком того, что обычной рентгенографии для ранней диагностики явно недостаточно. В тех случаях, когда проведение анализа было возможно, 95% кристаллов были идентифицированы именно как кристаллы пирофосфата кальция (ПФК).

Однако изучение генеза обусловленных кальцификацией изменений в хряще, их связи с конкретными клиническими проявлениями, а также разработка номенклатуры патологических процессов, симптомов и самой болезни были начаты только во второй половине XX века. Даже сегодня терминология, используемая при БДПК, сложна для врачей и пациентов и отличается многообразием синонимичных названий, аббревиатур, использование которых отражает отсутствие единой концепции изучения болезни [7]. Глобально ничего не изменилось и относительно 70-х годов прошлого века, когда изучение БДПК только набирало обороты. В 1977 г. D.J. McCarty писал: «Обилие названий, предложенных для описания обусловленного отложениями кристаллов ПФК состояния, уступает только разнообразиям его клинической картины» [6].

До сих пор существует путаница относительно термина ХК. Этот термин (исходно — «суставной ХК») был описан и введен в обиход как рентгенологический феномен в 1960 г. чехословацкими ревматологами D. Zitnan и S. Sitaj [8], которые два года спустя впервые в истории описали несколько семейных случаев «суставного ХК» с хроническим олигоартритом в словацких семьях [9]. За год до этого пионеры изучения микрокристаллических артритов D.J. McCarty и J.L. Hollander [10] в работе, посвященной роли кристаллов уратов в генезе подагры, обнаружили, что у двух пациентов с предварительным диагнозом подагры оптические свойства и форма кристаллов в синовиальной жидкости были иными. У одного из них определялись классические признаки острого артрита, характерного для подагры, но сывороточный уровень мочевой кислоты повышен не был. Исследования были продолжены, и дальнейшее изучение образцов синовиальной жидкости из воспаленных суставов позволило тому же коллективу авторов всего годом позже выявить еще шесть случаев острого артрита у пациентов с «неподагрическими» кристаллами, часть из которых были фагоцитированы лейкоцитами [11]. Последующий химический анализ позволил определить, что эти кристаллы отличаются от кристаллов моноурата натрия (МУН) не только по форме и оптическим свойствам, но и по структуре, — это были кристаллы ПФК [12]. Учитывая, что артриты, ассоциированные с кристаллами МУН и ПФК, по мнению авторов, были идентичны по своим клиническим проявлениям, вновь открытая патология получила название «псевдоподагра» («синдром псевдоподагры») [12]. Данный тер-

мин, впервые использованный D.J. McCarty, прочно утвердился в ревматологическом лексиконе на долгие годы, но вскоре был раскритикован ревматологами. Довольно быстро также было установлено, что обнаружение типичных рентгенологических признаков ХК в гиалиновом или волокнистом хряще не может быть столь же специфичным и ценным с диагностической точки зрения признаком, как идентификация кристаллов, однако он не вызывал и не вызывает сомнений как описательный термин [7]. То, что линейные или в виде точечных вкраплений плотные гиперденсные образования по ходу рентгенонегативных хрящей на рентгенограммах не всегда являются именно кристаллами ПФК, было установлено D.J. McCarty и соавт. [13] также уже в седьмом десятилетии XX века. Помимо ПФК дигидрата ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ или CPPD) (т. е. собственно кристаллов ПФК), при тщательнейшем аутопсийном рентгенологическом и кристаллографическом изучении менисков у трупов могли обнаруживаться кристаллы ортофосфата кальция ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), а также кристаллы апатита. Вне зависимости от вида кристаллов рентгенологически они могут быть расценены как ХК. Тем не менее сам термин «хондрокальциноз» (греческий «chondros» (хрящ) + «calcinosis» (кальциноз)) отражает суть патологического процесса, и это полный синоним английского словосочетания «cartilage calcification» (кальцификация хряща). Это должно полностью исключать инсинуации относительно того, что предпочтительней, как полагает S.K. Tedeschi [14], использовать именно англоязычный вариант.

Не стал универсальным и термин «псевдоподагра». Оказалось, что клиническая картина при депонировании кристаллов ПФК крайне многообразна, и вслед за «псевдоподагрой» последовала череда названий с приставкой «псевдо-». Они подчеркивали схожесть клиники отдельных фенотипов связанных с отложением кристаллов ПФК артритов с другими ревматическими, да и не только ревматическими, патологиями (псевдоревматоидная, псевдоартрозная, псевдонейропатическая формы). Сам же диагноз подагры, как и «псевдоподагры», стал впервые за тысячелетия независим от клиники. Первостепенное значение было отдано идентификации кристаллов: при выявлении кристаллов МУН выставлялся диагноз подагры, при выявлении кристаллов ПФК — диагноз «псевдоподагры». Позднее было решено, что термин «псевдоподагра» может быть закреплен исключительно за случаями острых приступов артрита, связанных с кристаллами ПФК, так как приступы артрита, напоминающие подагрические, развиваются далеко не у всех пациентов [15].

В некоторых странах ранее, например в Англии (а в Российской Федерации — многими исследователями и в настоящее время), использовался термин «пирофосфатная артропатия» [16, 17], предложенный в 1969 г. для описания структурных изменений, происходящих в суставах в присутствии кристаллов ПФК [18]. По сути это было названием псевдоартрозной формы БДПК, одного из фенотипов болезни [6]. Идеологом и инициатором исследования рентгенологически различимых изменений в суставах при «псевдоподагре» был известнейший рентгенолог современности W. Martel [19], изучавший особенности рентгенологических проявлений ревматических заболеваний и описавший в том числе перфорированные эрозии в виде крысиного укуса как классические рентгенологические признаки подагры. Однако, согласно меткому замечанию,

сделанному D.J. McCarty еще в 1977 г., ненавидевшим, по его же словам, этот термин, обоснование данного названия по сути мало чем отличается от обоснования преимуществ праворульных автомобилей над леворульными [6]. По его мнению, депонирование кристаллов может быть эпифеноменом, процессы формирования кристаллов и дегенерация хряща — следствием общего метаболического процесса. И хотя особенности воспаления в суставах и близлежащих тканях определяют разнообразие клиники заболевания, доказательств того, что дегенерация суставов является прямым следствием действия именно ПФК, нет; при этом прямая корреляция концентрации ПФК в синовиальной жидкости и плазме крови с деструктивными процессами в суставах отсутствует [20]. По некоторым данным, наличие кристаллов ПФК может быть связано с тяжелым ОА, по крайней мере коленных суставов [21], однако еще на заре изучения рентгенологического феномена ХК было установлено, что ранние косвенные признаки ХК появляются в нормальных, неповрежденных суставах, но при изменении нормальной архитектоники хряща и сужении суставной щели типичные признаки ХК, напротив, исчезают, и депозиты кристаллов могут быть не видны на рентгенограммах [22]. Иными словами, кристаллы ПФК могут присутствовать в суставе при отсутствии рентгенологических признаков ХК независимо от выраженности деструктивных процессов. В том же десятилетии были опубликованы данные исследования 85 пожилых пациентов с БДПК, в котором не обнаружена связь между наличием и выраженностью рентгенологических изменений, выявлением кристаллов ПФК при кристаллографии и клинической картиной (развитием острого или хронического артрита) [23]. Интересно, что бессимптомная форма была лишь у одного пациента, но при этом у него обнаруживались дегенеративные изменения в пяти группах суставов.

В 1975 г. D.J. McCarty предложил использовать термин «болезнь отложения (депонирования) кристаллов пирофосфата кальция», обобщив данные о распространенности, патогенезе, механизмах кристалл-индуцированного воспаления и представив клиническую классификацию заболевания [24]. Аналогичное название параллельно было представлено группой ученых из университета Сан-Диего, описавших 18 случаев ассоциированной с кристаллами ПФК артропатии лучезапястных суставов [25]. В 7 случаях диагноз был подтвержден выявлением кристаллов в синовиальной жидкости, в остальных — наличием рентгенологического ХК, причем у 9 пациентов ХК выявлялся в суставах запястья. Однако данное название существует в двух интерпретациях, которые нельзя считать тождественными: помимо БДПК, часто применяют термин «депонирование дигидрата ПФК» (calcium pyrophosphate dihydrate deposition).

Попытка унификации терминологии была предпринята экспертным комитетом Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2011 г. [26]. В итоге было согласовано, что для обозначения кристаллов дигидрата ПФК по аналогии с кристаллами уратов следует использовать термин «кристаллы ПФК»; «депозиты кристаллов ПФК» — для всех случаев образования кристаллов ПФК; ХК — для кальцификации хряща, выявляемой с помощью инструментального или гистологического исследования. Было подчеркнуто, что ХК не всегда обусловлен кристаллами ПФК, может выявляться в клинически интактных

суставах как при наличии структурных изменений, напоминающих ОА, так и без них. Однако сложно представить, как объяснить пациенту, чем он болен конкретно (ХК, псевдоподагрой, пирофосфатной артропатией, депонированием кристаллов ПФК, БДПК и т. д.). И больной, которому укажут в заключении и расскажут, что у него диагноз «депозиты кристаллов ПФК», вряд ли поймет что-то конкретное [14]. Если разные врачи станут называть по-разному одно и то же заболевание, больным это может быть растолковано как расхождение в диагнозе, некомпетентность врача, наличие нескольких заболеваний и т. д. Кроме того, возможно ли в принципе ограничить диагноз словами «отложения кристаллов», согласно предложенной номенклатуре? Так, например, если различать собственно подагру и бессимптомную гиперурикемию (БГУ) с разными кодами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), то и в том, и в другом случае речь идет о заведомо патологических, с общей составляющей (гиперурикемия (ГУ)), но все-таки различных состояниях, причем с доказанной возможностью прогрессирования БГУ в подагру [27]. В случае же БДПК такая градация в МКБ-10, хоть и отражена, но на практике использование ее затруднительно, так как определение «другие нарушения метаболизма кальция» (Е83.59) крайне расплывчато и вряд ли предполагает использование данного шифра для кодирования состояний, сопровождающихся депонированием кристаллов ПФК. Термины «другие уточненные кристаллические артропатии» (М11.8) и «другой ХК» (М11.2) также утилитарны, о чем уже говорилось выше. Так, если к термину «депонирование ПФК» относить и «воспалительные» фенотипы, определяемые клинически, то трудно говорить о безопасности кристаллов ПФК, учитывая, что они, помимо артрита, могут быть причиной вялотекущего микрокристаллического воспаления и ассоциироваться с патологией костной ткани и сердечно-сосудистой системы, а их наличие может быть прогностически неблагоприятным фактором [28]. Таким образом, вероятно, использование термина БДПК, а не «депонирование ПФК» представляется предпочтительным для всех случаев, по крайней мере когда присутствуют любые симптомы, которые можно связать с депонированием кристаллов ПФК [29]. В русскоязычной литературе термин БДПК утвердился относительно недавно [30, 31], однако унификация номенклатуры БДПК, цель которой — максимально упростить терминологию и сделать ее удобной и доступной для массового понимания, включая не только ученых, но и врачей любых специальностей, медицинских работников среднего звена, самих пациентов, сотрудников медицинских страховых компаний, благотворительных организаций, провизоров, фармацевтов и т. д., остается одним из важнейших направлений дальнейшей работы [14].

Фенотипы болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

По мере накопления данных, свидетельствующих о разнообразии симптомов БДПК, стали предприниматься попытки структурировать, систематизировать многообразие клинических вариантов. Первую попытку следует отнести к середине 70-х гг. прошлого века, и основой ее было укоренившееся представление о БДПК как о болезн-имитаторе. Перечень болезней и состояний, которые симулировало микрокристаллическое воспаление, связанное

с кристаллами ПФК, множились параллельно накоплению баз данных пациентов и опыта исследователей. Было установлено, что депонируются кристаллы ПФК преимущественно сразу в нескольких суставах, что предопределяет олиго- и полиартикулярное поражение и его симметричность, а воспалительные проявления могут сочетаться с тяжелыми деструктивными артропатиями и ОА [24]. Исходно было предложено шесть «типов» заболевания:

1. **Тип А** — «псевдоподагра». К этому типу были отнесены случаи БДПК с острыми или подострыми приступами артрита. Длительность приступов, как правило, моноили олигоартрита аппендикулярного скелета, описывалась как переменная — от суток до месяца, и, как и при подагре, артрит мог купироваться самостоятельно, но интенсивность боли была меньшей (не всегда), функциональные нарушения — не столь выраженными, а симптомы нарастали медленнее. При олигоартикулярном поражении артрит, как правило, начинался с одного сустава, затем присоединялись близлежащие к нему. Схожим образом приступы обоих микрокристаллических артритов провоцировались хирургическими вмешательствами, травмами и тяжелыми соматическими заболеваниями. Данный тип чаще встречался у мужчин, межприступные периоды, как и при подагре, характеризовались полным отсутствием жалоб и признаков воспаления.

Также было отмечено, что коленный сустав для БДПК является «излюбленной» локализацией артрита, как и 1-й плюснефаланговый сустав для подагры, но поражение последнего при БДПК — не казуистика, как и сосуществование кристаллов МУН и ПФК; при этом ГУ встречалась у каждого пятого пациента с БДПК.

Итак, схожесть с подагрой для острых приступов артрита была очевидной, но не абсолютной.

2. **Тип В** — «псевдоревматоидный артрит». Эта форма заболевания встречалась редко — всего у 5% пациентов, — но отличалась наиболее тяжелым течением артрита: длительно текущий полиартрит, скованность в утренние часы, общая слабость, синовит, функциональные нарушения вплоть до сгибательных контрактур, локальные эрозии, повышение скорости оседания эритроцитов роднили эту форму с РА. Как и в случае с подагрой, было отмечено, что РА и БДПК могут сопутствовать друг другу, причем намного чаще, чем подагра сочетается с РА. То есть ингибирующее действие ревматоидного фактора на индукцию микрокристаллического воспаления кристаллами МУН [32] на кристаллы ПФК не распространялось (данные о возможности сочетания РА и подагры сейчас пересматриваются [33]).

3. **Типы С + D** — «псевдоостеоартрит». Данные подварианты БДПК были наиболее частыми. К ним относились прогрессирующий ОА в сочетании с кристаллами ПФК (тип С) и эпизоды артрита при ОА с кристаллами ПФК (тип D). Частота обоих вариантов была сопоставима. Эта форма артрита превалировала у женщин, поражение суставов было преимущественно симметричным. Наиболее часто вовлекаются коленные, затем последовательно лучезапястные, пястно-фаланговые, тазобедренные, плечевые, локтевые и голеностопные суставы. Было отмечено, что признаки дегенерации суставов при ОА и ОА при БДПК различаются. По мнению D.J. McCarty, это предполагает, что основой ОА у таких пациентов являются кристаллы ПФК.

Деление на тип С и D основывалось на клинической картине. При наличии в анамнезе эпизодов острого

артрита пациенты соответствовали типу С, в отсутствие таковых — типу D.

Сам факт названия фенотипа — «псевдоостеоартрит» — предполагал, таким образом, связь кристаллов ПФК с развитием ОА. Тем не менее, до сих пор доподлинно не известно, определяет ли наличие кристаллов ПФК развитие и прогрессирование ОА, или возможность реализации этого патогенного влияния избирательна и связана, например, с обязательным наличием паттернов, триггеров, формой кристаллов и кристаллической решетки и т. д., или его нет вовсе. В любом случае недостаток данной градации очевиден: как минимум четверть пациентов можно стратифицировать как в тип А, так и в тип D.

4. **Тип Е** — лантаническая (бессимптомная) форма. Было предположено, что бессимптомное присутствие кристаллов ПФК может встречаться чаще, чем все остальные формы. Если рассматривать в качестве суррогатного синонима БДПК рентгенологический ХК, то его наличие никак не гарантирует развития клинических симптомов данной локализации, даже у пациентов с острыми приступами артрита или хроническим артритом других суставов. В одном из первых крупных исследований J. Bocher и соавт. [34] провели рентгенографию 455 лицам пожилого возраста, проживающим в двух домах престарелых, и выявили ХК у 32 (7%) из них, но ни у одного из них не было «псевдоподагры». Несколько позже M.H. Ellman и B. Levin провели рентгенографию кистей, таза и коленных суставов 58 жителям дома престарелых, выявив ХК в 27,6% случаев [35]. Средний возраст исследуемых составил 82,6 года (70–94 года), у пациентов с ХК он был несколько большим — 84,3 года (70–91 год). Столь высокая частота ХК на тот момент казалась беспрецедентной, хотя исследование ограничивалось лишь доступной в то время рентгенографией. Корреляции между ХК и симптомами артрита (припухлость, скованность в суставах в утренние часы, артралгии), приемом аспирина (который тогда широко использовался в качестве нестероидного противовоспалительного препарата) выявлено не было. При наличии ХК чаще, чем при его отсутствии, возникали ночные боли в суставах (соответственно в 5 (31,3%) из 16 и в 7 (16,7%) из 42 случаев), но и это различие не достигало статистической значимости.

5. **Тип F** — «псевдонеуротрофические суставы». Речь шла о случаях тяжелой артропатии, напоминающей нейропатию Шарко, но в отсутствие неврологических расстройств. Данный вариант встречался и встречается очень редко, и выделение его в отдельную форму было основано лишь на описании нескольких случаев, в том числе у пациентов с третичным сифилисом. Чаще поражаются коленные суставы, а типичные рентгенологические признаки ХК, могут появляться намного позже, чем поражение костной ткани. Среди патогенетических причин таких тяжелых деструктивных процессов, непосредственно связанных с ПФК, может быть активация периферической симпатической нервной системы по причине повышения активности эконзимов и нуклеозидов, активация гена *ANKH* (inorganic pyrophosphate transport regulator, регулятор транспорта неорганического пирофосфата), а также кристалл-опосредованное воспаление [36].

6. **Другие типы.** В вышеперечисленные типы не вписывались случаи поражения позвоночника, которые легко было спутать с анкилозирующим спондилитом (АС). На тот момент определенности по вопросу, является ли

депонирование ПФК банальным случайным сочетанием с АС, а не причиной спондилита, не было. Для дифференциальной диагностики предлагалось использовать молекулярно-генетическое исследование (определение гена *HLA-B27*). Сегодня такой рентгенологический признак БДПК, как «синдром коронованного зуба», связанный с отложением кристаллов ПФК в атлanto-аксиальном суставе, поперечной связке атланта, считается патогномоничным для данной патологии и самодостаточным для диагностики заболевания [29].

К «другим» типам был отнесен вариант БДПК с переходящими острыми приступами артрита, которые ошибочно расценивались как проявление острой ревматической лихорадки, а также «психогенный» тип артрита.

Данная классификация клинических вариантов БДПК, основанная на результатах обследования более чем 450 пациентов с БДПК, в окончательном виде была опубликована в 1985 г. Ryan L. и McCarty D. [15]. В ней число типов сократилось до пяти, но принцип деления остался прежним.

Много позже, в 2011 г. рабочая группа EULAR полностью изменила концепцию фенотипирования БДПК, предложив использовать новую градацию, максимально упростив ее и не применяя принцип «мимикрии» симптомов в названиях, так как подобные термины не отражают связь клинических проявлений с кристаллами ПФК и создается ложное впечатление, что наличие приставки «псевдо» переопределяет меньшую значимость БДПК по отношению к «оригинальным» заболеваниям (подагре, РА, ОА) и вызывает путаницу у пациентов [26]. Количество

фенотипов в новой градации сократилось при этом до четырех. В таблице 1 сопоставлены обе классификации.

Очевидно, однако, что решение проблемы стратификации пациентов с БДПК в полной мере не состоялось даже после «вмешательства» экспертов EULAR. Например, нет ответа на вопрос, отличается ли ОА с кристаллами ПФК от ОА без оных как с точки зрения клиники, так и в отношении рентгенологического прогрессирования и отдаленного исхода. Однако если кристаллы ПФК участвуют в патогенезе ОА, включение в бессимптомную форму ОА с наличием кристаллов вызывает такое же недоумение. Неочевидным представляется, таким образом, выбор группы, куда следует отнести пациента с бессимптомным течением или с ОА с кристаллами ПФК. Если подходить к вопросу формально, то это не должно иметь принципиального значения, но, если это может повлиять на тактику ведения больных и выбор терапии, критерии градации должны определять не только теоретические подходы, но и принципы ведения пациентов, которые могут быть различны. Обоснованием для выделения данного фенотипа (ОА с ПФК) послужили наблюдения, что по сравнению с ОА без кристаллов ПФК их наличие при ОА может сопровождаться более яркими признаками воспаления, атипичным поражением (например, вовлечение лучезапястного или среднелучезапястного, плечевого суставов, суставов задней части и свода стопы), образованием кист и остеофитов, выявляемых на рентгенограммах. Однако эти симптомы все же не специфичны, и то, насколько те или иные из них более или менее выражены, остается

Таблица 1. Сравнение фенотипических классификаций болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция L. Ryan и D. McCarty (1985) [15] и EULAR (2011) [26]

Параметры	Ryan L. и McCarty D. (1985)	Рабочая группа EULAR (2011)
Основная суть заболевания	Болезнь депонирования кристаллов дигидрата ПФК	Депонирование ПФК
Асимптоматический фенотип	Бессимптомное отложение кристаллов ПФК (лантаническая форма): отсутствие симптомов в суставах с рентгенологическим ХК	Бессимптомное депонирование ПФК. Включает кальцификацию хряща без каких-либо клинических симптомов или ОА с кальцификацией хряща без явных клинических проявлений. Часто кристаллы ПФК и ХК выявляются как случайная находка, и исследования проводятся не с целью их обнаружения, а по другим причинам
Остеоартритический фенотип	Псевдоостеоартрит: прогрессирующая дегенерация отдельных суставов, преимущественно коленных, лучезапястных, пястно-фаланговых, тазобедренных, локтевых, голеностопных, плечевых, как правило, симметричная, с рентгенологическим ХК или без него, с эпизодами острых приступов артрита («псевдоподагры») или без них	Остеоартрит с депонированием ПФК: отложение кристаллов ПФК в суставе в сочетании с визуальными признаками ОА или гистологическими изменениями
Фенотип острого артрита	Псевдоподагра: острые или подострые приступы моно- или олигоартрита продолжительностью от суток до 4 недель, самокупирующиеся, с поражением 1 или нескольких аппендикулярных суставов	Острый артрит с кристаллами ПФК. Характеризуется острым началом, самокупирующийся. Полный аналог варианта, обозначенного термином «псевдоподагра» по L. Ryan и D. McCarty
Фенотип хронического артрита	Псевдоревматоидный артрит: полиартикулярное поражение с воспалением суставов, чаще попеременно; подострые затяжные приступы артрита (от 4 недель до нескольких месяцев) с наличием остеофитов, но без костных эрозий	Хронический воспалительный артрит с кристаллами ПФК: хронический воспалительный олиго- или полиартрит, связанный с отложением кристаллов ПФК. Нередко сопровождается повышением уровня СРБ и СОЭ
Фенотип деструктивной артропатии	Псевдонейропатические суставы: деструкция суставов с третичным сифилисом или без него	—
Редкие фенотипы	Другие редкие фенотипы: поражение позвоночника с костным анкилозом, раздражение менингеальной оболочки или радикулопатия; массивные «тофусоподобные» отложения кристаллов ПФК	—

Примечание: EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ПФК – пирофосфат кальция; ХК – хондрокальциноз; ОА – остеоартрит; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

субъективным решением. Аналогичным образом, сложности при определении фенотипа могут возникнуть у пациентов с симптомами воспаления. Так, не ясно, как следует классифицировать, например, пациента со стойким (сохраняющимся более месяца) моноартритом коленного сустава с начальными признаками двустороннего ОА коленных суставов. Не ясно, к какому типу БДПК относить пациентов с наличием псевдотопусов, поражением межпозвоночных дисков. Не упоминаются и не известно, куда отнести, случаи периапатрикулярной локализации кристаллов, которые не так редки, как представлялось ранее: метаанализ G. Filippou и соавт. [37], проведенный для определения возможностей ультразвукового исследования в диагностике БДПК, показал, что специфичность метода при исследовании сухожилий была стопроцентной — 1,00 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,89–1,00), хотя чувствительность была низкой — 0,34 (95% ДИ: 0,16–0,58).

По всей видимости, используя данную классификацию, мы можем предполагать трансформацию одной формы болезни в другую: например, лантонической формы в ОА с кристаллами ПФК, острого артрита с ПФК в хронический артрит и т. д. То есть по аналогии с подагрой существует возможность прогрессирования заболевания. Но если знать предикторы такой трансформации и иметь возможность предсказать развитие наиболее тяжелых вос-

палительных фенотипов болезни, то это может изменить подход к терапии БДПК.

Однако проспективные исследования, которые могли бы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу, не проводились.

Таким образом, хотя необходимый задел для разработки номенклатуры состояний, связанных с депонированием кристаллов ПФК, создан, проблема унификации терминов, фенотипов данной патологии остается весьма актуальной.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» (№ 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

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 / REFERENCES

- Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2012;63(4):199–206. doi: 10.4081/reumatismo.2011.199
- Pineda C, Sandoval H, Pérez-Neri I, Soto-Fajardo C, Carranza-Enríquez F. Calcium pyrophosphate deposition disease: Historical overview and potential gaps. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1380135. doi: 10.3389/fmed.2024.1380135
- Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Подагра в истории человечества. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):254–261. [Eliseev MS, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Gout in history of humanity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):254–261 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-254-261
- Thompson S, Thompson G, Felix Mandl. In: Pasieka J, Lee J (eds). *Surgical endocrinopathies*. Springer;1985:153–156. doi: 10.1007/978-3-319-13662-2_25
- Tobler T. Makroskopische und histologische Befunde am Kniegelenksmeniskus in verschiedenen Lebensaltern. *Schweizerische Med Wochenschr*. 1929;10:1359–1360 (In German).
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: Nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med*. 1977;87(2):241–242. doi: 10.7326/0003-4819-87-2-240
- Sirotti S, Terkeltaub R, Filippou G. Describing calcium pyrophosphate deposition: Undoing the tower of Babel! *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):241–250. doi: 10.1097/BOR.0000000000001001
- Zitnan D, Sitaj S. Chondrocalcinosis polyarticularis (familiaris): Roentgenological and clinical analysis. *Cesk Rentgenol*. 1960;14:27–34.
- Sitaj S, Zitnan D, Trnavska Z, Valsik J. Study on familial outbreaks of alkaptonuria and articular chondrocalcinosis. *Bratisl Lek Listy*. 1962;42:129–135.
- McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med*. 1961;54:452–460. doi: 10.7326/0003-4819-54-3-452
- McCarty DJ Jr, Kohn NN, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The “Pseudogout syndrome.” I. Clinical aspects. *Ann Intern Med*. 1962;56:711–737. doi: 10.7326/0003-4819-56-5-711
- 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;56:738–745. doi: 10.7326/0003-4819-56-5-738
- McCarty DJ Jr, Hogan JM, Gatter RA, Grossman M. Studies on pathological calcifications in human cartilage. I. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavera. *J Bone Joint Surg Am*. 1966;48(2):309–325.
- Tedeschi SK. Issues in CPPD nomenclature and classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(9):49. doi: 10.1007/s11926-019-0847-4
- Ryan L, McCarty D. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: McCarty D (ed.). *Arthritis and allied conditions*; 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985:1515–1546.
- Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, Осипянц МА, Смирнов АВ, 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, Radenska-Lopovok SG, Osipyants MA, Smirnov AV, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: Time to reassess its importance in joint diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):5–11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
- Шостак НА. Пирофосфатная артропатия — дифференциальная диагностика, лечение. *Поликлиника*. 2014;2(1):33–35. [Shostak NA. Pyrophosphate arthropathy — differential diagnosis, treatment. *Poliklinika*. 2014;2(1):33–35 (In Russ.)].
- Martel W, Champion CK, Thompson GR, Carter TL. A roentgenologically distinctive arthropathy in some patients with the pseudogout syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;109(3):587–605. doi: 10.2214/ajr.109.3.587
- Martel W. The overhanging margin of bone: A roentgenologic manifestation of gout. *Radiology*. 1968;91(4):755–756. doi: 10.1148/91.4.755
- Silcox DC, McCarty DJ Jr. Elevated inorganic pyrophosphate concentrations in synovial fluids in osteoarthritis and pseudogout. *J Lab Clin Med*. 1974;83(4):518–531.

21. Ryu K, Iriuchishima T, Oshida M, Kato Y, Saito A, Imada M, et al. The prevalence of and factors related to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(7):975-979. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.022
22. Zitnan D, Sitaj S. Natural course of articular chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):363-390.
23. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): Pseudogout. *Radiology*. 1977;122(1):1-15. doi: 10.1148/122.1.1
24. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – 1975. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):275-285. doi: 10.1002/1529-0131(197605/06)19:3+<275::aid-art1780190702>3.0.co;2-0
25. Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler NJ. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975;18(5):485-491. doi: 10.1002/art.1780180509
26. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
27. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, hyperuricemia, and crystal-associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):427-434. doi: 10.1002/acr.23607
28. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
29. Abhishek A, Tedeschi SK, Pascart T, Latourte A, Dalbeth N, Neogi T, et al. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1703-1713. doi: 10.1002/art.42619
30. Носков СМ, Дыбин СД, Цурко ВВ. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия). *Лечащий врач*. 2013;4:32-36. [Noskov SM, Dybin SD, Tsurko VV. The disease of calcium pyrophosphate crystals deposit (pyrophosphate arthropathy). *Lechashchii vrach*. 2013;4:32-36 (In Russ.)].
31. Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *ПМЖ*. 2012;7:350-353. [Barskova VG. Diagnosis of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals (pyrophosphate arthropathy). *RMJ*. 2012;7:350-353 (In Russ.)].
32. Gordon TP, Ahern MJ, Reid C, Roberts-Thomson PJ. Studies on the interaction of rheumatoid factor with monosodium urate crystals and case report of coexistent tophaceous gout and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(6):384-389. doi: 10.1136/ard.44.6.384
33. Jeong H, Chang YS, Jeon CH. Gout comorbidities: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Adv Rheumatol*. 2024;64(1):76. doi: 10.1186/s42358-024-00413-8
34. Bocher J, Mankin HJ, Berk RN, Rodnan GP. Prevalence of calcified meniscal cartilage in elderly persons. *N Engl J Med*. 1965;272:1093-1097. doi: 10.1056/NEJM196505272722103
35. Ellman MH, Levin B. Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthritis Rheum*. 1975;18(1):43-47. doi: 10.1002/art.1780180109
36. Кудяева ФМ, Елисеев МС, Владимиров СА, Барскова ВГ. Артропатия Шарко: место встречи ревматолога и эндокринолога. *Современная ревматология*. 2010;4(4):77-82. [Kudayeva FM, Eliseev MS, Vladimirov SA, Barskova VG. Charcot arthropathy: A meeting place for a rheumatologist and an endocrinologist. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):77-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-642
37. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, Filippucci E, Cimmino MA, Bertoldi I, 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):973-981. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.136

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>