

# Остеоартроз с кристаллами пирофосфата кальция: клиника и лечение

✉ В.В. Цурко<sup>1</sup>, С.М. Носков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Ярославская государственная медицинская академия

Рассмотрены патофизиология и клиническая картина остеоартроза с кристаллами пирофосфата кальция (болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК), пирофосфатная артропатия, псевдоподагра). Описаны методы диагностики остеоартроза с кристаллами ПФК, обсуждаются факторы риска развития рассматриваемого заболевания. Приведены основные положения международных рекомендаций EULAR по лечению и профилактике болезней, связанных с отложением кристаллов ПФК, в частности касающиеся применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и требований, предъявляемых к НПВП. Особое внимание уделено применению препарата мелоксикам (Мовалис). Показана эффективность и безопасность применения Мовалиса для лечения остеоартроза, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Ключевые слова:* остеоартроз, пирофосфат кальция, рекомендации EULAR, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, Мовалис.

**Остеоартроз (ОА) с кристаллами пирофосфата кальция (ПФК)** (болезнь депонирования кристаллов ПФК, пирофосфатная артропатия, псевдоподагра) характеризуется образованием и отложением кристаллов ПФК в суставном хряще и других тканях, проявляется воспалением иммунного характера. К 65 годам распространенность заболевания составляет 10–15% и нарастает с возрастом [1]. Почему формируются кристаллы и как они участвуют в повреждении тканей, до конца не ясно. Являются ли они только свидетелями суставного повреждения или ключевым промежуточным звеном в прогрессировании воспаления при ОА? Данные последних лет свидетельствуют об универсальном характере наличия кристаллов ПФК в тканях сустава на стадии далеко зашедшего ОА [2].

Кристаллы ПФК оказывали на культуру хондроцитов и синовиоцитов, полученных

от больных ОА, провоспалительное и катаболическое действие, выделяя оксид азота, матричную металлопротеиназу 13 и простагландин E<sub>2</sub>. Полагают, что кристаллы кальция могут непосредственно вызывать деградацию хряща и синовит при ОА [3].

Клинически ОА с кристаллами ПФК характеризуется определенным спектром клинических фенотипов: от бессимптомной до острой и острейшей форм, что напоминает подагру (отсюда название “псевдоподагра”). Длительно текущая хроническая форма с умеренной или высокой лабораторной активностью напоминает ревматоидный артрит и получила клиническое название “псевдоревматоидный артрит”.

Кристаллы ПФК могут откладываться не только в суставной ткани, но и в позвоночнике. Они обнаруживаются при компьютерной или магнитно-резонансной томографии и часто интерпретируются как спондилодисцит или остеомиелит. Клинически отложение ПФК проявляется ригидностью позвоночника, что ассоциируется с

*Контактная информация:* Цурко Владимир Викторович, vtsurko@mail.ru

костным анкилозом или диффузным идиопатическим гиперостозом. Описаны клинические проявления отложения кристаллов ПФК в пульпозном ядре межпозвоночного диска, височно-нижнечелюстном суставе, лобковом симфизе [4, 5].

При подозрении на отложение кристаллов ПФК необходимо проанализировать факторы риска и сопутствующие заболевания, включая ОА и травму суставов в анамнезе. У пациентов в возрасте до 60 лет следует обратить внимание на метаболические болезни с нарушением кальциевого обмена (первичный гиперпаратиреоз, гипомагнизия, гемохроматоз) и семейную предрасположенность, особенно в случаях полиартрикулярного поражения [6].

Для выявления кристаллов ПФК в синовиальной жидкости используется поляризованная световая микроскопия, при которой примерно у 1/5 пациентов визуализируют преимущественно внутриклеточные характерные кристаллы ПФК параллелепипедной формы со слабым светоотражением или без него [7]. В последнее время люминесцентная микроскопия с применением кальцийчувствительного флуоресцентного зонда Fluor-4 позволяет проводить проточную цитометрию для быстрого полуквантитативного анализа кристаллов ПФК [8].

Рентгенологически выявляемый **хондрокальциноз (ХК)** позволяет подтвердить диагноз отложения кристаллов ПФК, однако его отсутствие не исключает диагноз. Рентгенография позволяет выявить кристаллы ПФК как в суставных, так и в периартикулярных тканях [9]. Ультразвуковое исследование выявляет отложения кристаллов ПФК обычно в виде гиперэхогенной ленты внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных включений в фиброзной части хряща. Последние обнаруживались у 68,7% больных с пирофосфатной артропатией [10].

При идиопатическом ОА кристаллы ПФК обнаруживаются часто, что делает достоверным диагноз ОА с кристаллами ПФК. Клинически отмечается хрониче-

ский гонит и/или острый артрит лучезапястных, среднезапястных, плечо-плечевого суставов, суставов средней части стопы. С помощью рентгенографии часто диагностируют выраженный остеофитоз и множественные кисты.

Хронический артрит с кристаллами ПФК представлен обычно олиго- или полиартритом и системным воспалительным ответом (увеличение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов), перемежающимся обострением суставного синдрома с характерными признаками кристаллического воспаления, подтверждающего диагноз. Дифференциальный диагноз должен проводиться с ревматоидным артритом и другими артропатиями. Рентгенография помогает в диагностике заболевания, однако его достоверность подтверждается выявлением кристаллов ПФК.

Старение — главный фактор возникновения спорадического бессимптомного ХК, проявляющегося кальцификацией суставного хряща. Распространенность заболевания высока и составляет у пожилых людей 15% и более [11]. Присутствие кристаллов ПФК у таких больных коррелирует с рентгенологическими признаками дегенерации гиалинового хряща. Но большее патогенетическое значение при ОА, как полагают, имеет отложение кристаллов ПФК в менисках. Последние играют жизненно важную роль в передаче нагрузки, амортизации и стабильности сустава [12]. Проведение артроскопии при ХК позволило выявить, что депозиты кристаллов ПФК в синовиальной оболочке отсутствуют, морфологические признаки воспаления менее выражены, но выявляются обширные участки ее атрофии. Мелкоточечные депозиты кристаллов ПФК обнаруживались в суставном хряще всех больных ХК.

Результаты магнитно-резонансной томографии показали, что дегенерация менисков — общая черта ОА коленных суставов и что она способствует сужению межсуставной щели. Кальцификация менисков

и крестовидных связок дестабилизирует сустав и инициирует воспаление в нем [13].

**Рекомендации EULAR** (the European League against Rheumatism) содержат основные направления лечения и профилактики болезней, связанных с отложением кристаллов ПФК [14]. Оптимальное лечение острого артрита, в том числе и синовита, с кристаллами ПФК включает покой, холодные аппликации, аспирацию синовиальной жидкости и внутрисуставное введение пролонгированных глюкокортикостероидов. Упорный суставной синдром обуславливает почти постоянный прием **нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП), которые должны обладать достаточно выраженной противовоспалительной активностью, не только подавлять в синовии синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1b, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , простагландин  $E_2$ ), но и ингибировать фагоцитарную и хемотаксическую активность моноцитарных макрофагов, не оказывая негативного воздействия на метаболизм хондроцитов.

Препараты этой группы должны иметь несколько форм введения: инъекции, таблетки, в том числе пролонгированные, суспензии, мази. Препарат должен обладать быстрой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и за счет этого создавать пиковую концентрацию в плазме крови. Он должен иметь относительно короткий период полувыведения из плазмы крови, достаточно продолжительное действие и минимальный спектр побочных эффектов. Таким препаратом на первой ступени лечения суставного синдрома при остеоартрозе является мелоксикам (Мовалис) – преимущественно селективный ингибитор циклооксигеназы-2. Свойства Мовалиса дают возможность принимать препарат один раз в день, что очень важно для соблюдения приверженности к лечению.

Нами была проведена оценка влияния 10-дневного курса пероральной терапии 15 мг Мовалиса в сутки на качество жизни 30 пациентов с ОА с использовани-

ем опросника EQ-5D (the EuroQOL five dimensions questionnaire). Анализ полученных результатов продемонстрировал достоверное улучшение показателя качества жизни пациентов в категориях “боль–дискомфорт”, “тревога–депрессия” и в оценке общего состояния здоровья по сравнению с таковым год назад (по переходной точке здоровья). Был сделан вывод, что короткий курс терапии Мовалисом статистически достоверно улучшает качество жизни пациентов с ОА [15].

При выраженном болевом синдроме инъекционная лекарственная форма Мовалиса 15 мг в 1,5 мл раствора для глубокого внутримышечного введения позволяет начинать ступенчатую терапию и уже при проведении первых трех ежедневных инъекций добиться 60–70% лечебного эффекта, после чего пациент переходит на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.

Новая жидкая лекарственная форма – суспензия Мовалиса – представляет собой дисперсную систему, в которой частицы Мовалиса находятся во взвешенном состоянии. Суспензия при приеме внутрь дает большую суммарную поверхность всасывания и обеспечивает лучший терапевтический эффект за счет максимальной концентрации действующего вещества молекулы мелоксикама в плазме крови через 2 ч.

Нестероидные противовоспалительные препараты должны обладать в клинических исследованиях доказанным профилем безопасности и не увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений. Проблема кардиоваскулярных осложнений особенно важна для пожилых пациентов с ОА, так как большинство из них страдают сердечно-сосудистыми болезнями. В США было показано, что из 15 000 больных ОА в возрасте 65 лет и старше 80% страдали артериальной гипертензией, 38% – сердечной недостаточностью, 16,9% – ишемической болезнью сердца, а у 17,3% диагностировалась цереброваскулярная патология [16].

Абсолютная частота серьезных осложнений на фоне приема НПВП со стороны сер-

дечно-сосудистой системы превышает частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Это отражено в результатах крупного исследования безопасности НПВП MEDAL (Multinational Etoricoxib versus Diclofenac Arthritis Long-term study), в которое был включен 34 701 пациент, в основном с ОА, принимавший в течение 18 мес эторикокиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. Кардиоваскулярные осложнения отмечены в равной степени в обеих группах в 1,9% случаев, а цереброваскулярные – у 0,53 и 0,48% пациентов соответственно [17].

В этой связи особый интерес представляет проспективное рандомизированное слепое исследование, в которое было включено 120 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которым в основной группе ( $n = 60$ ) на фоне приема ацетилсалициловой кислоты и гепарина вводили внутривенно, а затем перорально мелоксикам, а пациентам контрольной группы – плацебо. У пациентов, получавших мелоксикам, суммарно снижалась частота рецидивов стенокардии, случаев инфаркта миокарда и летальных исходов, тогда как в контрольной группе она составляла больший процент случаев рецидивов (15 против 38%,  $p = 0,007$ ). Таким образом, прием пациентами основной группы мелоксикама в сочетании с гепарином и ацетилсалициловой кислотой ассоциировался с меньшей частотой развития коронарного синдрома без подъема сегмента ST по сравнению с контрольной группой, получавшей гепарин и ацетилсалициловую кислоту без мелоксикама [18].

В ходе многочисленных исследований, в том числе последних лет, выявлено, что препарат обладает низкой гепато- и нефротоксичностью, поэтому он особо показан пациентам пожилого возраста при незначительном нарушении функции печени и почек.

При лечении суставного синдрома, особенно у пожилых людей, следует обратить внимание на нежелательные явления со

стороны кожи и слизистых оболочек, в первую очередь при приеме селективных НПВП. Анализ всех случаев синдрома Стивенса–Джонса за более чем 10-летнюю историю приема селективных НПВП показал его развитие в 43 случаях при приеме целекоксиба и в 17 случаях при приеме рофекоксиба, тогда как не было ни одного случая при приеме мелоксикама. В российском исследовании целебрекса при ОА были отмечены кожные реакции: в 8% случаев аллергический дерматит и отек Квинке, в 4% кожный зуд [19]. В другом российском исследовании при приеме целебрекса 170 пациентами с ОА в 7 случаях была отмечена кожная сыпь с зудом, и в 4 случаях она стала причиной отмены препарата [20].

При неэффективности терапии острого или хронического артрита с кристаллами ПФК может быть использован короткий курс глюкокортикостероидов внутрь, а также пероральное или парентеральное применение адренокортикотропного гормона (по 40–80 ЕД внутримышечно через 12 ч по необходимости, обычно 1–3 инъекции).

Профилактику частых атак артрита с кристаллами ПФК можно проводить низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВП, в том числе Мовалиса, с гастропротекцией при необходимости. При хроническом артрите – НПВП (при необходимости гастропротекторная терапия), колхицин (0,5–1 мг в день), низкие дозы глюкокортикостероидов, метотрексат и гидроксихлорохин. Предполагается, что метотрексат как противовоспалительный препарат может быть эффективен в дозе 10–20 мг/нед при неуспехе других методов лечения.

В отличие от терапии подагры в настоящее время не созданы препараты, модифицирующие формирование кристаллов ПФК или позволяющие их растворять. Бессимптомные депозиты ПФК не являются показанием для терапии. Теоретически ингибировать кальцификацию можно воздействием либо на отложение кальция (физическая цель), либо на клетки (био-

логическая мишень). Ориентация терапии на клеточный, эпигенетический или генетический уровень будет не только препятствовать образованию и росту отложений кальция, но и переводить измененные при ОА клетки хряща и мениска в более физиологическое состояние.

Представленные данные позволяют взглянуть по-новому на такую клиническую ситуацию, как ОА с депонировани-

ем кристаллов ПФК. В рекомендациях EULAR по лечению сделан особый акцент как на высокий терапевтический эффект в качестве патогенетического средства для купирования боли и воспаления при суставном синдроме, так и на безопасность Мовалиса, в том числе кардиоваскулярную.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Clinical Presentation and Treatment

V.V. Tsurko and S.M. Noskov

The article deals with the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and risk factors of calcium pyrophosphate deposition disease (CPDD) (also known as chondrocalcinosis, pseudogout, and pyrophosphate arthropathy). The authors discuss key points of EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition, including the use of and requirements to nonsteroidal anti-inflammatory. Special attention is paid to meloxicam (Movalis). The drug proved its efficacy and safety in CPDD treatment, especially elderly patients with cardiovascular diseases. *Key words:* calcium pyrophosphate deposition disease, EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, Movalis.



### Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело”** – периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб. Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

**Подписной индекс 20832.**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал

## **“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”**

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

**Подписной индекс 81610.**

Редакционную подписку на эти и любые другие журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51