

# Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: комментарии эксперта

В.Г. Барскова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Депонирование кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) встречается исключительно в суставных тканях (в фиброзном и гиалиновом хряще) и является наиболее частой, хотя и не уникальной, причиной кальификации хряща или хондрокальциноза.

При описании данной болезни возникают терминологические сложности, связанные с использованием различных названий и классификаций. В 1961 г. D.J. McCarty с коллегами впервые идентифицировали кристаллы ПФК в коленных суставах у пациентов с острым синовитом и хондрокальцинозом. Основываясь на химической структуре кристаллов, они ввели определение «кристаллы пирофосфата кальция дигидрата», а симптомокомплекс, по аналогии с подагрой, назвали «псевдоподагрой». Вскоре была установлена принадлежность к этой болезни ряда других синдромов, которые мимикрировали с другими формами артритов. Именно так возникли большое множество так называемых псевдосиндромов и совокупная классификация: «псевдоподагра», «псевдоревматоидный артит», «псевдоостеоартрит», «псевдонейропатическая» и «лантанская» (или бессимптомная) формы. В Европе прижился термин «пирофосфатная артрапатия» (ПФА). Ряд клиницистов используют термин «хондрокальциноз» или «псевдоподагра» для любого фенотипа болезни, другие применяют термин «хондрокальциноз» для описания рентгенологического феномена. Необходимость пересмотра классификации возникла из-за существования большого количества синдромов, а также двусмысленности «псевдосиндромов» при описании болезни с понятной этиологической причиной. Более того, было показано, что в некоторых популяциях ПФА является третьим по частоте воспалительным ревматическим заболеванием. Частота хондрокальциноза и ПФА среди взрослых 40–79 лет составляет 2,4–4,5%. В связи с этим группа экспертов по микрокристаллическим артритам из 15 стран выработала единую терминологию болезни, а также рекомендации по ее диагностике и лечению. Была использована стандартная для EULAR Task Force комбинированная техника экспертного консенсуса и системного обзора.

## Терминология

**Кристаллы ПФК** — упрощенный термин для кристаллов ПФК дигидрата (дигидрат — в данном случае опускается).

**Депонирование ПФК** — зонтичный термин при выявлении отложения кристаллов ПФК любой локализации.

**Хондрокальциноз** — кальификация хряща, выявляемая любым методом инструментального исследования или гистологически.

## Клинические проявления, связанные с депонированием кристаллов ПФК

**Бессимптомное депонирование кристаллов ПФК** — обычно выявляется случайно при популяционных или клинических исследованиях либо при проведении инструментальных исследований по другому поводу.

**Остеоартроз (OA) с депонированием кристаллов ПФК** — клиническая картина OA с выявлением отложений кристаллов ПФК при инструментальном или гистологическом исследовании.

**Острый артрит с кристаллами ПФК** — острое начало, самолимитирующий характер синовита с кристаллами ПФК (эквивалент псевдоподагры).

**Хронический артрит с кристаллами ПФК** — хронический артрит, ассоциированный с депонированием кристаллов ПФК.

## Диагностика

### Клиническая картина

1. Депонирование кристаллов ПФК может быть представлено различными клиническими фенотипами, чаще всего OA с кристаллами ПФК, острым артритом с кристаллами ПФК и хроническим артритом, хотя встречаются и бессимптомные формы (уровень доказательности Pb).

Данная рекомендация подчеркивает то, что болезнь может протекать разнообразно, чаще напоминая OA. Связь этих двух болезней (OA и депонирования кристаллов ПФК) безусловна. Однако в ряде работ показано, что OA с депонированием кристаллов ПФК отличается от OA без таковых более выраженным остеофитозом, различной топологией пораженных суставов и более выраженным воспалительным компонентом. Это полезно помнить клиницистам. Даже при типичной клинической картине гонартроза, но сопровождающейся вовлечением плечевых, локтевых или лучезапястных суставов, а также остром артите I плюснефалангового сустава не стоит сразу ставить лежащий на поверхности диагноз. Необходимо с помощью доступных методов исключать микрокристаллические артриты. Достаточно часто (по нашим данным, не менее чем в половине случаев) встречается смешанный фенотип.

## СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**2. Быстрое развитие выраженной боли в суставах, отечности и нарушения функции, достигающих максимума в течение 6–24 ч, особенно сопровождающихся эритемой, высоко подозрительно на острое кристаллическое воспаление, но не специфично для острого артрита с кристаллами ПФК (уровень доказательности IV).**

Эта рекомендация является общей для микрокристаллических артритов. И при подагре, и при депонировании кристаллов ПФК может развиваться классический острый артрит, который спонтанно разрешается в течение 3–4 дней. В клинической практике может настороживать отсутствие быстрого эффекта при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или введении глюкокортикоидов при микрокристаллических артритах. Отсутствие эффекта в течение 2 нед может свидетельствовать либо о необоснованном подозрении на микрокристаллическую природу артрита, либо действительно о хроническом течении и тяжести болезни, особенно подагры.

**3. Клинические проявления, заставляющие заподозрить микрокристаллическое воспаление, — это острое вовлечение коленных и лучезапястных суставов у пациента старше 65 лет. Хондрокальциноз, выявляемый рентгенологически, и старший возраст повышают эту вероятность, но диагноз должен быть подтвержден наличием кристаллов ПФК (уровень доказательности IIb).**

В ряде исследований показано, что распространенность хондрокальциноза не так уж и мала. В США и Великобритании она составляет 7–8,1%. В популяционных исследованиях было показано, что хондрокальциноз чаще выявляется в коленных (8,5%), лучезапястных (5,1%) суставах и мелких суставах кистей (1,7%). Однако наш опыт не позволяет говорить об этом уверенно. По-видимому, такие данные были получены при рентгенологическом исследовании, которое менее чувствительно, чем УЗИ. В дальнейшем вполне может оказаться, что по частоте поражения кисти не уступают коленным суставам, а даже превосходят их. Это лишь вопрос выборки и метода диагностики. Так, у госпитальных больных вовлечение указанных суставов встречается чаще.

Возраст, безусловно, имеет большое значение как фактор риска. Считается, что у пациентов моложе 50 лет депонирование кристаллов ПФК встречается редко. Однако ревматологи из Саудовской Аравии отмечают, что в их стране эта болезнь часто наблюдается у молодых женщин. Что касается нашего опыта, то можно сказать, что именно в молодом возрасте болезнь может протекать не менее тяжело, чем ревматоидный артрит (РА).

**4. При ОА с кристаллами ПФК наиболее часто поражаются коленные суставы, при этом течение заболевания хроническое или в виде острых атак кристалл-индуцированного воспаления. В отличие от ОА без кристаллов ПФК наблюдаются больше воспалительных признаков и атипичное поражение (лучезапястный или среднезапястный суставы, гленоплечевая связка, суставы средней части стопы), выраженный осеоартроз и кисты при рентгенографии (для ОА с кристаллами ПФК, хронических симптомов и/или острых атак — уровень доказательности IIb; для атипичных поражений — IIb).**

Коленные суставы поражаются и при ОА, и при депонировании кристаллов ПФК. Считается, что болезнь депонирования кристаллов ПФК ассоциируется с более выраженным признаками воспаления (боль, скованность, выпот, дисфункция) и прогрессированием, чем неосложнен-

ный ОА. Но эти ассоциации могут быть несущественными и не помогают поставить диагноз. Однако вовлечение нетипичных для ОА суставов должно вызвать настороженность врача в плане данной патологии.

**5. Хронический артрит с кристаллами ПФК обычно представлен олиго- или полиартритом с воспалительными симптомами и системным началом (подъем уровня СРБ и СОЭ), которые перемежаются вспышками артрита с характерными признаками кристаллического воспаления, подтверждающего диагноз. Дифференциальная диагностика должна проводиться с РА и другими воспалительными артритами у взрослых. Рентгенография может помочь поставить диагноз, однако он должен быть верифицирован выявлением кристаллов ПФК (уровень доказательности IIb).**

Госпитальные исследования показали, что наиболее часто болезнь представлена моно- или олигоартритом (89%), хотя практически у каждого 10-го пациента выявлялся полиартрит (11%). Повышение уровня СРБ и СОЭ неспецифично, ключевым моментом диагностики является идентификация кристаллов ПФК.

## Исследование синовиальной жидкости

**6. Диагноз депонирования кристаллов ПФК основывается на обнаружении характерных кристаллов ПФК (параллелепипедной формы, преимущественно внутриклеточных, без светоотражения или со слабым светоотражением) в синовиальной жидкости или в биопсийной ткани (уровень доказательности IIb).**

Идентификация кристаллов ПФК (при световой, поляризационной или фазовоконтрастной микроскопии) считается референтным стандартом диагностики болезни депонирования кристаллов ПФК. Впервые этот признак предложен D.J. McCarty (1962). Хотелось бы обратить внимание на то, что данные рекомендации категорично подчеркивают значение обнаружения кристаллов ПФК для диагностики, что, впрочем, и соответствует критериям диагноза. Однако на практике в отличие от подагры выявление кристаллов ПФК не столь обязательно. Почему? Конечно, причиной кальцификации хряща, помимо кристаллов ПФК, могут быть и основные кристаллы кальция. Очень часто и те, и другие присутствуют в хряще. В чем разница между ними? Основные кристаллы кальция — практически облигатный признак ОА, особенно в далеко зашедших стадиях. Часто они образуются и в периартикулярных тканях. А вот кристаллы ПФК возникают исключительно в хряще. Кристаллы ПФК визуализируются при микроскопии, рентгенологически и ультрасонографически в хряще. Основные кристаллы кальция с помощью этих методов увидеть не удается. Поэтому на практике, если наблюдается кальцификация хряща (именно хряща, а не периартикулярных тканей), можно с большой уверенностью утверждать, что у пациента — болезнь депонирования кристаллов ПФК, или (более привычный термин) ПФА. Наоборот, в определенном проценте случаев у больных ОА выявляются кристаллы ПФК без феномена хондрокальциноза. И хотя отсутствие хондрокальциноза не исключает диагноз болезни депонирования кристаллов ПФК, клинически сложно поставить этот диагноз без обнаружения собственно депозитов кристаллов в органе-мишени — хряще. Однако этот диагноз необходимо ставить и таким больным. Кристаллы ПФК в отличие от основных кристаллов кальция не являются следствием ОА! Выяв-

## СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ление даже одного такого кристалла в синовиальной жидкости является диагностическим признаком.

**7. Любую синовиальную жидкость, полученную из воспаленного сустава у пациента с недифференцированным диагнозом, особенно из коленного и лучезапястного суставов у пожилого больного, необходимо подвергать рутинному исследованию на кристаллы ПФК и уратов (уровень доказательности IV).**

Данную рекомендацию, практически аналогичную таковой при подагрическом артите, мы не будем комментировать из-за очевидности. Вряд ли кто-то будет оспаривать значение определения кристаллов для постановки диагноза, особенно при недифференцированном артите.

#### Инструментальные методы

**8. Рентгенологически выявляемый хондрокальциноз подтверждает диагноз депонирования кристаллов ПФК, но отсутствие хондрокальциноза не исключает диагноз болезни депонирования кристаллов ПФК (уровень доказательности IIb).**

Эта рекомендация крайне важна для понимания сути болезни. То, что рентгенологически (или при УЗИ) хондрокальциноз выявляется далеко не во всех случаях обнаружения ПФК с помощью световой или поляризационной микроскопии, не должно нарушать диагностический процесс. Хондрокальциноз выявляется при кристалл-верифицированном диагнозе депонирования кристаллов ПФК лишь у 29–93% больных. Причин этого может быть несколько: низкая специфичность рентгенографии, особенно при небольшом количестве депозитов. Низкое разрешение рентгенографии может быть обусловлено отсутствием нарушения структуры хряща, которое способствует выпадению кристаллов в полость сустава, особенно при изолированном хондрокальцинозе и, возможно, на ранней стадии болезни. Снижать специфичность рентгенографии может и поздняя стадия болезни, когда отмечается значительная потеря хряща. Именно такая ситуация описана в статье Е.В. Ильиных, опубликованной в этом номере журнала. Причина может лежать на поверхности и быть обусловлена малым размером кристаллов.

**9. При УЗИ может определяться депонование кристаллов ПФК, обычно в виде гиперэхогенной ленты внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных включений в фиброзной части хряща. Чувствительность и специфичность этого метода высоки и, возможно, превосходят таковые рентгенографии (уровень доказательности IIb).**

Пока недостаточно исследований для вынесения окончательного суждения о чувствительности и специфичности УЗИ при диагностике хондрокальциноза. Прямое сравнение показало, что УЗИ — более чувствительный метод (100%) по сравнению с рентгенографией (82%) для выявления депонирования кристаллов ПФК. Вероятность обнаружения кристаллов ПФК у больного с ультразвуковым феноменом хондрокальциноза — 65%. Опыт работы в клинике НИИР РАМН свидетельствует о высокой специфичности и

пользе данного метода для обнаружения депонирования кристаллов ПФА.

#### Сопутствующие болезни и факторы риска

**10. Острый артрит с кристаллами ПФК и сепсис могут встречаться у одного больного, поэтому при подозрении на инфекцию нужно выполнить микробиологическое исследование, даже в случае выявления кристаллов ПФК и/или хондрокальциноза (уровень доказательности III).**

Эта рекомендация вряд ли нуждается в комментарии и совпадает с таковой при подагре. Учитывая угрозу жизни при развитии септического артрита, следует неукоснительно выполнять эту рекомендацию.

**11. У больных с депонированием кристаллов ПФК необходимо выявлять факторы риска и сопутствующие болезни, включая ОА, травмы суставов в анамнезе, предрасполагающие метаболические болезни (гемохроматоз, первичный гиперпаратиреоидизм, гипомагнезия) и редкую семейную предрасположенность. Метаболическую или семейную предрасположенность особенно важно учитывать у молодых больных (<55 лет) и в случаях тяжелого полиартропатического хондрокальциноза (для ОА и пола — уровень доказательности Ib; для других факторов риска — IIb).**

Несомненно, ОА и возраст — главные факторы риска болезни депонирования кристаллов ПФК. В литературе постоянно обсуждаются последовательность развития событий при этой болезни и ее первопричина: ОА или ПФА? При всей неоднозначности ответов, стоит помнить, что гендерные различия при ПФА не так выражены, как при ОА. Более того, наш опыт свидетельствует о том, что именно у молодых мужчин (<45 лет) течение ПФА особенно тяжелое, с максимумом воспалительных явлений в суставах. В отличие от ОА связь с ожирением не наблюдается. Тем не менее травмы в анамнезе, профессиональные занятия спортом часто отмечаются у больных ПФА.

Другим существенным фактором риска развития ПФА является гиперпаратиреоз. У пациентов с гиперпаратиреозом по сравнению с контролем ПФА встречается в 3 раза чаще. По нашему мнению, у всех больных ПФА нужно исследовать уровень паратормона.

Среди других факторов риска — гемохроматоз и гипомагнезия. У наших пациентов такое сочетание наблюдается нечасто.

В следующем номере журнала будут опубликованы рекомендации по лечению болезни депонирования кристаллов ПФК.

Настоящие рекомендации опубликованы в первом номере Ann Rheum Dis (European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Barskova V., Guerne P.A., Jansen T.L., Leeb B.F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Pascual E.).