

А.Г. Беленький

Болезнь отложения кристаллов кальция пирофосфата дигидрата (БКПД) в медицинской литературе известна под тремя названиями: «псевдоподагра», «хондрокальциноз» и «пирофосфатная артропатия». Однако приведенные определения явно не удовлетворяют современным требованиям к номенклатуре заболеваний, стремящимся к максимально полной характеристике патологического процесса.

Так, термин «псевдоподагра» точно описывает клинические проявления бурного синовиального воспаления при БКПД, схожего с атакой подагрического артрита, но подобные приступы наблюдаются далеко не у всех пациентов. Термин «хондрокальциноз» описывает рентгенологическую картину отложения кристаллов пирофосфата кальция в гиалиновом хряще и других внутрисуставных структурах (менисках), наблюдаемую у пациентов с БКПД. Однако данные рентгенологические признаки (кальцификация мягких тканей) могут наблюдаться и при других состояниях. Наконец, наиболее часто встречающийся термин «пирофосфатная артропатия» свидетельствует о существующем в течение длительного времени определенном агностицизме в представлениях врачей о данном заболевании.

Распространенность

БКПД – это болезнь пожилых людей, со средним возрастом пациентов 70 лет. В этом возрасте отложения пирофосфата кальция в гиалиновом хряще являются нередкой находкой. Эпидемиологические исследования (включавшие рентгенологическое обследование коленных суставов, суставов кистей и таза) свидетельствуют о прямой связи распространенности суставного хондрокальциноза с возрастом: в 65–74 года хондрокальциноз обнаруживают у 15%, в 75–84 года – у 36%, в возрасте более 84 лет – почти у 50% обследуемых независимо от присутствия симптомов. Данные по более молодым возрастным группам отсутствуют. Причины отложения кристаллов пирофосфата кальция при старении хряща остаются неясными. Отчетливых половых различий в частоте БКПД не найдено, однако вариант «псевдоподагры» наблюдается чаще у мужчин, а «псевдоостеоартроза» – у женщин. Отложение кристаллов кальция пирофосфата дигидрата представлено на рентгенограммах.

Патогенез

Основным патогенетическим механизмом БКПД является **образование и накопление кристаллов пирофосфата кальция**

. Пирофосфат (дифосфат) кальция дигидрат, $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, представляет собой естественную неорганическую соль кальция, присутствующую в тканях организма. Патогенез БКПД кардинальным образом отличается от патогенеза подагры – другого распространенного заболевания из группы микрокристаллических артритов. Если при подагре образование кристаллов уратов происходит в синовиальной жидкости или во внесуставных тканях (формирование тофусов) на фоне общего повышения уровня мочевой кислоты в тканевой жидкости, то при БКПД первичной зоной кристаллообразования является толща гиалинового или волокнистого хряща при нормальном уровне кальция в других тканях организма. В норме этот процесс наблюдается при физиологической минерализации хрящевой пластинки в период роста кости, но нормальный гиалиновый хрящ не кальцифицируется. В течение последнего времени получены определенные данные, проясняющие патогенез БКПД. Установлено, что образование кристаллов пирофосфата начинается в зоне хряща, прилегающей непосредственно к мембране хондроцитов. Образование и накопление кристаллов пирофосфата могут быть результатом как повышенного локального уровня кальция, так и изменений в перичеллюлярном матриксе (протеогликанах и коллагене), приводящих к перенасыщенности присутствующего здесь пирофосфата кальция или комбинацией этих факторов. Современные достижения в молекулярной патологии и гистохимии определили потенциальные факторы, участвующие в этом процессе.

Типичными морфологическими признаками, предшествующими минерализации хряща в ростовой пластинке кости, являются **гипертрофия хондроцитов и их усиленный апоптоз**. Эти же признаки наблюдаются в хряще при остеоартрозе (ОА) и описаны, как самые ранние морфологические признаки БКПД. Механизм связи между интенсивной продукцией протеогликанов гипертрофированными хондроцитами и образованием кристаллов при БКПД неясен. Однако электронно–микроскопические и иммунохимические исследования показали, что в гипертрофированных хондроцитах при БКПД присутствуют измененные протеогликаны, меньшего размера в сравнении с нормой, и дегенеративно измененные короткие цепиколлагена. При гипертрофии хондроцитов имеет место избыточная продукция коллагена X типа, матриксной металлопротеиназы–13 и щелочной фосфатазы, которые также влияют на процесс кальцификации. Показано, что гипертрофия хондроцитов сопровождается изменениями в продукции трансглутаминазы, фермента – представленного двумя типами: трансглутаминазой–2 (ТГ2) и фактором XIIIa. Функция трансглутаминаз заключается в посттрансляционном образовании поперечных связей в белках, происходящем как внутриклеточно, так и во внеклеточном матриксе. Наличие поперечных связей в кальций–связывающих белках постулируется как условие стабилизации матрикса и минерализации хряща ростовой пластинки. Трансглутаминазы

могут модулировать кальцификацию хряща непрямым образом посредством активации мощного кристаллообразующего фактора – ростового фактора– ? . На животных моделях показано, что хондроциты гиалинового хряща экспрессируют ТГ2 и фактор XIIIА и что их активность усиливается с возрастом. ТГ2 ответственна за увеличение концентрации неорганического пирофосфата в экстрацеллюлярном пространстве хондроцитов и является основным регулятором процесса кальцификации хряща. Эти данные были подтверждены гистохимическими исследованиями на тканях человеческого мениска и суставного хряща при ОА; нарушения регуляции ТГ2 и фактора XIIIА были обнаружены как в поверхностной и глубокой зонах хряща при ОА, так и в центральной зоне дегенеративного мениска. Определенным образом в патогенезе БКПД играют роль генетические факторы. Известна семейная форма БКПД, при которой хондрокальциноз регистрируется у членов одной семьи в более молодом возрасте, чем в среднем в популяции. Существует линия мышей (*«tiptoe–walking» mouse*), характеризующаяся точечной мутацией, приводящей к дефициту фермента фосфодиэстеразы; при этом наблюдается избыточная минерализация осевого скелета.

Состояния, ассоциированные с хондрокальцинозом

В отличие от истинной БКПД существуют состояния, при которых отложение кристаллов пирофосфата кальция в хряще лишь сопровождает основной патологический процесс. К ним относятся травматические поражения суставов, ряд метаболических и эндокринных заболеваний, которые необходимо исключать при постановке диагноза БКПД, особенно при начале клинических проявлений в молодом возрасте. В частности, при обнаружении хондрокальциноза в отдельных суставах у молодых людей необходим тщательный сбор анамнеза, в ряде случаев позволяющий связать этот признак с предшествующей травмой сустава или хирургическим вмешательством на нем. Патогенез посттравматического кальциноза мягкотканых структур суставов (менисков в коленных и треугольного хряща в лучезапястных) идентичен наблюдаемому при естественной инволюции гиалинового хряща. Хондрокальциноз встречается при гемохроматозе – относительно редком заболевании, спектр признаков поражения опорно–двигательного аппарата при котором близок клиническим проявлениям БКПД (псевдоподагра, хондрокальциноз, хроническая артропатия). Влияние накопления железа в тканях организма на патологическую минерализацию также подтверждается обнаружением отложений кристаллов пирофосфата в суставах при гемосидерозе и гемофилической артропатии.

Другие состояния и предрасполагающие факторы

Помимо гемохроматоза, известен ряд других метаболических и эндокринных заболеваний, ассоциированных с отложением кристаллов пирофосфата кальция. Обнаружение рентгенологических и клинических признаков БКПД всегда требует исключения этих состояний, особенно у молодых пациентов (табл. 1). Описаны случаи развития острого суставного воспаления, связанного с кристаллами пирофосфата, после внутрисуставного введения гиалуроната и внутривенного введения памидроната. Возможной причиной может быть нарушение равновесия между концентрациями фосфата кальция в синовиальной жидкости и окружающих тканях, приводящее к выбросу (или образованию) кристаллов в полость сустава.

Клиника

БКПД представлена несколькими клиническими вариантами. Наиболее часто встречается **«псевдоостеоартроз»**, характеризующийся умеренными болями (преимущественно механического ритма) в пораженных суставах (наиболее часто – коленных), ограничением подвижности. Также как при ОА, дегенеративный процесс может сопровождаться формированием остеофитов (узелки Бушара и Гебердена) и варусной деформацией коленных суставов (в ряде случаев вызванной асептическим некрозом медиальных мыщелков). Рентгенологические признаки хондрокальциноза обнаруживаются во многих суставах, однако клиническая значимость определяется поражением отдельных суставов, чаще всего коленных. Симптомы воспаления присутствуют (как и при идиопатическом ОА), но носят умеренный характер и не отражаются на лабораторных показателях. Признаками, позволяющими провести дифференциальный диагноз в пользу псевдоостеоартрозного варианта БКПД, являются необычная для ОА локализация пораженных суставов (лучезапястные, локтевые, плечевые, пястно–фаланговые, голеностопные суставы) и рентгенологически выявляемый в пораженных суставах хондрокальциноз. Сложным и в ряде случаев неразрешимым вопросом является интерпретация рентгенологических признаков БКПД (хондрокальциноза), определяемых у пациентов с типичной для ОА локализацией пораженных суставов – коленных, межфаланговых суставов кистей, у которых клинические проявления ОА появились раньше, чем рентгенологически регистрируемый хондрокальциноз. Сравнение данных рентгенологического исследования пораженных суставов за несколько лет и фиксирование лишь последующего появления хондрокальциноза на каком–то этапе дегенеративного процесса позволяют сделать вывод о вторичности отложения пирофосфата кальция в пораженном хряще.

«Псевдоревматоидная» форма БКПД наблюдается у 5% пациентов и характеризуется симметричным поражением пястно–фаланговых суставов, обычно II–III пальцев, протекающим с утренней скованностью, иногда с формированием сгибательных контрактур и умеренным повышением острофазовых показателей. Однако

в отличие от истинного ревматоидного артрита наблюдается лишь умеренное воспаление, отсутствие эрозий суставных поверхностей и хондрокальциноз.

«Псевдоподагрический» вариант представляет собой наиболее известное и яркое проявление БКПД. Бурное микрокристаллическое воспаление возникает в ответ на высвобождение значительного количества кристаллов кальция пирофосфата из толщи хряща в синовиальную полость. Выраженность воспаления и его кратковременность (несколько дней, редко более недели) определили название этого варианта БКПД. Данный вариант БКПД традиционно фигурирует в перечне причин острого моноартрита (две другие – подагра и инфекционный артрит). В отличие от истинной подагры первый приступ возникает в возрасте 50 лет и старше (исключение – семейная наследственная форма БКПД), воспаление практически всегда локализовано в коленных суставах, реже в других и крайне редко – в I плюснефаланговом суставе. Женщины страдают этой формой БКПД почти с такой же частотой, как и мужчины. Как и при истинной подагре, провоцирующими факторами могут быть травма, хирургическое вмешательство, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Отмечена сезонность – приступы достоверно чаще возникают весной. До и между приступами острого воспаления сустав, как правило, асимптоматичен. Однако возможно развитие приступа острого воспаления отдельных суставов и у пациентов с «псевдоостеоартрозной» формой БКПД.

Наиболее редко (описаны единичные случаи) БКПД проявляется **псевдонейропатической артропатией**,

обычно коленных суставов, при которой формируется клиническая и рентгенологическая картина артропатии Шарко. В отличие от истинного сустава Шарко (встречающегося при

tabes dorsalis

и сириномиелии) эта форма БКПД не сопровождается признаками поражения центральной и периферической нервной системы.

Асимптомный хондрокальциноз, как уже указывалось, нередко обнаруживается у пожилых людей. У пациентов с клиническими признаками БКПД в отдельных суставах хондрокальциноз может быть выявлен и в других, клинически интактных, суставах. Считать ли асимптомный хондрокальциноз болезнью? По-видимому, здесь справедлива та же позиция, которая в настоящее время существует в отношении рентгенологических проявлений и диагноза остеоартроза – «нет симптомов – нет болезни». Подобная аналогия представляется уместной, так как и рентгенологические проявления остеоартроза (остеофиты, сужение суставной щели) и хондрокальциноз имеют отчетливую корреляцию с возрастом и могут представлять собой варианты естественной инволюции опорно-двигательного аппарата, не сопровождающиеся

клиническими симптомами. Известно, что выраженность клинических проявлений БКПД не связана с выраженностью хондрокальциноза.

Лечение

В связи с неясностью до настоящего времени точного механизма, приводящего к формированию и накоплению кристаллов пирофосфата кальция в гиалиновом хряще, патогенетических методов лечения этого заболевания не существует. При псевдоостеоартрозе применяется тот же комплекс лечебных мероприятий, что и при идиопатическом ОА, включающий разгрузку пораженных суставов, укрепление мышц, стабилизирующих пораженный сустав, симптоматический прием нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом переносимости сопутствующей патологии. Принимая во внимание, что патогенез БКПД имеет общие детали с ОА (продукция хондроцитами дефектных протеогликанов), теоретически при БКПД можно ожидать эффект от приема структурно–модифицирующих препаратов, применяемых при ОА (глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота). Однако на сегодняшний день результаты подобных исследований не публиковались.

Тактика при развитии острого воспаления, определяющего клинику псевдоподагры заключается, прежде всего, в **исключении инфекционного артрита**. Методом, позволяющим это сделать, является исследование синовиальной жидкости, включающее бактериологическое (окраска по Граму и посев) исследование и поиск в жидкости кристаллов. Визуальная характеристика синовиальной жидкости и обычное цитологическое исследование не позволяют провести дифференциальный диагноз между этими заболеваниями – высокий цитоз (вплоть до пиоидности) и преобладание нейтрофилов характерны как для БКПД, так и для инфекционного воспаления. При определенном опыте исследователя кристаллы пирофосфата кальция могут быть идентифицированы при обычной световой микроскопии (в отличие от игловидных уратов они имеют вид параллелепипедов с «обрубленными» концами, ромбов).

Более достоверным способом обнаружения и идентификации кристаллов является **микроскопия в поляризованном свете с применением компенсатора**, при которой определяется способность кристаллов пирофосфата к слабому двойному лучепреломлению (рис. 1). Исследование в поляризованном свете позволяет обнаружить кристаллы пирофосфата кальция в 5 раз чаще, чем при обычной микроскопии. Диагноз значительно упрощается при развитии повторных приступов. Собственно, лечение приступа псевдоподагры не отличается от такового при остром приступе подагры. Эффективны традиционные НПВП, применяемые в средних и

максимальных дозах. Среди современных комбинированных противовоспалительных средств, эффективных при остром приступе псевдоподагры, хорошо себя зарекомендовал

Амбене – препарат, сочетающий мощную противовоспалительную активность глюкокортикостероида (дексаметазона) и НПВП (фенилбутазона), позволяющих быстро купировать приступ. Амбене выпускается в двух лекарственных формах (готовые шприцы и двойные ампулы) и назначается однократно в сутки, коротким курсом 3 инъекции в неделю ежедневно или через день. При затяжном приступе (длящемся более 3 дней, несмотря на энергичную противовоспалительную терапию) или при противопоказаниях к использованию НПВП методом выбора является введение в сустав адекватной дозы микрокристаллического глюкокортикостероида пролонгированного действия – триамцинолона ацетонида или бетаметазона дипропионата. Как правило, данная процедура проводится однократно, крайне редко возникает необходимость в повторном введении. Применение колхицина, как противорецидивного препарата при псевдоподагре, не получило распространения в связи с плохой переносимостью и отсутствием данных о его эффективности. Не подтвердилась эффективность солей магния, попытки введения которых в сустав при приступе псевдоподагры предпринимались с целью перевода кристаллов пирофосфата кальция в растворимое состояние. Таким образом, БКПД представляет собой известную, но до настоящего времени во многом загадочную нозологическую форму. Встреча с пациентом с предположительным диагнозом БКПД требует от врача как умения взвешенно подходить к интерпретации выявляемых инструментально признаков патологии (хондрокальциноза, обнаружения кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости), так и (при подтверждении диагноза) определять тактику лечения для каждого пациента исходя из принципов достаточности и безопасности.

Литература

1. Бунчук Н.В. Болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция дигидрата. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М. Медицина. 1997. С. 374–379.
2. Fam A. What is new about crystals other than monosodium urate? Current Opinion in Rheumatology. 2000; V.12, N 3, p.229–233.
3. Rosenthal A. Formation of calcium pyrophosphate crystals: biologic implications. Current Opinion in Rheumatology. 2000; V.12, N 3, p.219–222.

4. Masudu I. Calcium cristal deposition diseases. Lessons from histochemistry. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; V.16, N 3, p. 279–281
5. Disla, E, Infante, R, Fahmy, A, et al. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intra-articular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum* 1999; V. 42:p.1302–1305.
6. Wilkins, E., Dieppe, P, Maddison, P, Evison, G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1983; V. 42:p.280–286.

Опубликовано с разрешения администрации Русского Медицинского Журнала.