

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий
национальный медицинский университет имени М. ГОРЬКОГО
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И.Дядыка

***Болезнь депонирования
кристаллов пирофосфата кальция:
диагностика и лечение***



Доцент Христуленко А.Л.
Доцент Гнилицкая В.Б.
Доцент Стуликова Е.Л.
Доцент Здиховская И.И.

Первая **идентификация кристаллов**, образующихся в суставах, относится к **XVII в.**, когда **Антони Ван Левенгук** создал микроскоп (линзы с большим увеличением) и рассматривал с его помощью различные субстанции. Он увидел **игольчатые образования в содержимом тофуса больного подагрой**, зарисовал их, и этот рисунок положил начало развитию науки о кристаллах.

В отличие от кристаллов моноурата натрия (МУН) кристаллы при другом микрокристаллическом артрите — **пирофосфатной артропатии** (ПФА) — были открыты значительно позже, уже после того как хондрокальциноз был описан рентгенологически. Их удалось обнаружить только после внедрения поляризационной микроскопии, окраски на кальций и применения рентгеновской дифракции.

Классификация кристаллов

Тип кристалла	Заболевание или состояние, при которых выявляются кристаллы	Метод идентификации	Характеристика	Размер
Кристаллы МУН	Подагра	Поляризационная микроскопия	Сильное двулучепреломление	1—20 мкм
Кристаллы ПФК	Пирофосфатная артропатия	Поляризационная микроскопия осложнена, повышает чувствительность окраска	Слабое двулучепреломление	1—20 мкм
Основные кристаллы кальция	Остеоартроз	Поляризационная микроскопия осложнена, повышает чувствительность окраска ализариновым красным S Электронная микроскопия	Не обладают двулучепреломлением	1 нм
Кристаллы холестерина	Хронический артрит	Поляризационная микроскопия	Обладают двулучепреломлением	20 мкм
Кристаллы оксалата кальция	У больных, находящихся на гемодиализе	Поляризационная микроскопия	Слабое двулучепреломление	15—20 мкм

ПИРОФОСФАТНАЯ АРТРОПАТИЯ

McCarty с соавт в 1961 г. ввели определение «кристаллы пирофосфата кальция дигидрата», а суставной симптомокомплекс назвали псевдоподагрой, т.е. по аналогии с подагрой. В мировой медицинской практике стали расхожими псевдосиндромы: псевдоревматоидный, псевдоостеоартрит и др. В Европе – ПФА.

ОА с депонированием кристаллов пирофосфата кальция в ~60% является основной формой дегенеративных заболеваний суставов в возрасте 40-79 лет - составляет 2,4-4,5%

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

Диагностика

Клиническая картина

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

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

- ▶ **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 остеофитоз и кисты при рентгенографии (для ОА с кристаллами ПФК, хронических симптомов и/или острых атак — уровень доказательности Ib; для атипичных поражений — Ib).**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

- ▶ **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).**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

► **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 Ib).**

- **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).**

- ▶ Подтверждают депозицию ПФК *поляризационной световой микроскопией* в виде характерных кристаллов (*параллелепипедной формы*, преимущественно внутриклеточных, *со слабым светотражением или его отсутствием*) в синовиальной жидкости. Следует учитывать, что при исследовании в поляризованном свете определяется примерно 1/5 часть всех кристаллов ПФК. В последнее время для визуализации кристаллов ПФК предлагается использовать *люминесцентную микроскопию с применением кальций-чувствительного флуоресцентного зонда Fluo-4*. Данный метод позволяет проводить и проточную цитометрию для быстрого полуколичественного анализа кристаллов.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

► **Инструментальные методы**

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

► *Отличительный признак ХК — обызвествление хряща как крупных опорных, так и мелких суставов, а также суставной капсулы и мягких тканей.*



Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

► **Инструментальные методы**

- **9. При УЗИ может определяться депонирование 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).**

Ультразвуковое исследование на приборе высокого разрешения может визуализировать депозиты кристаллов ПФК обычно в виде гиперэхогенных включений внутри гиалинового и/или фиброзного хряща в 68,7% случаев при ХК.

- ▶ Предложены следующие ультразвуковые критерии верификации депозитов ПФК:
 - тонкие гиперэхогенные ленты, параллельные поверхности гиалинового хряща, аналогичные рентгенологическому феномену ХК;
 - пунктирные депозиты (пятнистые структуры), состоящие из нескольких мелких гиперэхогенных пятен (наиболее распространены в треугольных фиброзно-хрящевых комплексах и сухожилиях);
 - гомогенные гиперэхогенные узловые или округлые депозиты, чаще подвижные (локализованы в бурсах или суставных заворотах)
- ▶ Однако отсутствие признаков ХК при рентгенологическом и ультразвуковом методах исследования не должно быть причиной пересмотра диагноза, так как может быть связано со значительным разрушением хряща и небольшими размерами депозитов

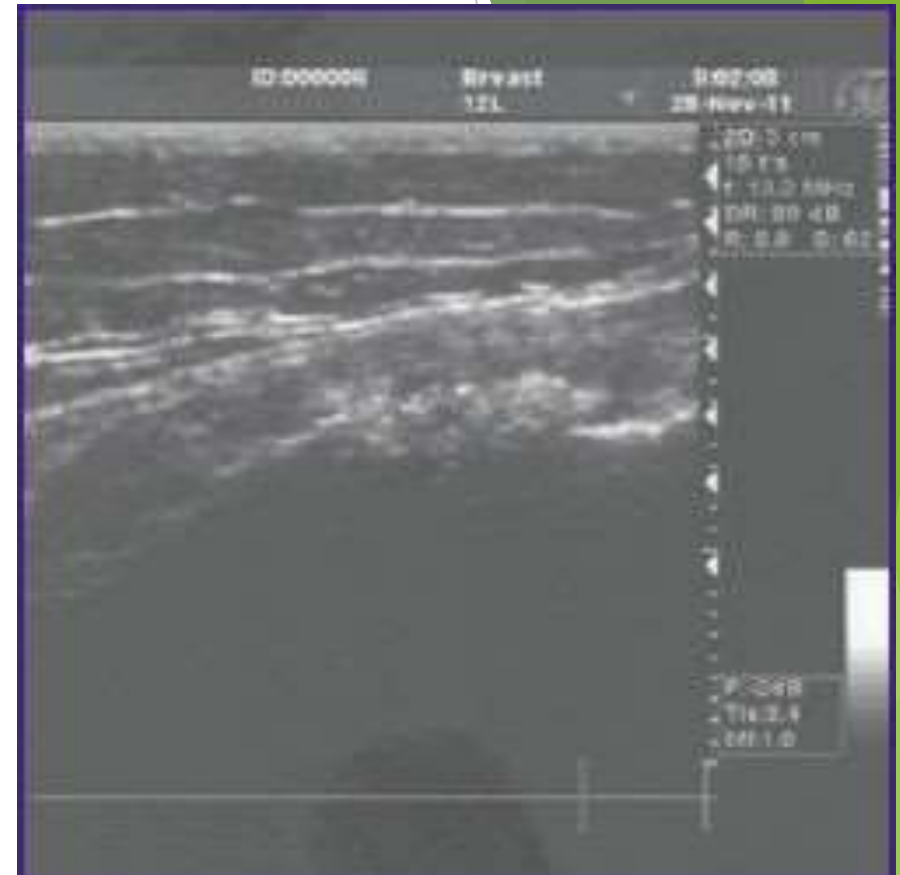


Рис. 2. УЗИ коленного сустава с депозитами ПФК. Кальцификация медиального мениска

Артроскопия

- ▶ Артроскопия при ХК позволяет определить отсутствие депозитов ПФК в синовиальной оболочке, морфологические признаки воспаления при этом менее выражены, но участки атрофии обширны. Мелкоточечные депозиты пирофосфата кальция обнаруживаются в суставном хряще у всех больных с ХК. У большинства обследованных старше 40 лет имелись также признаки ОА.

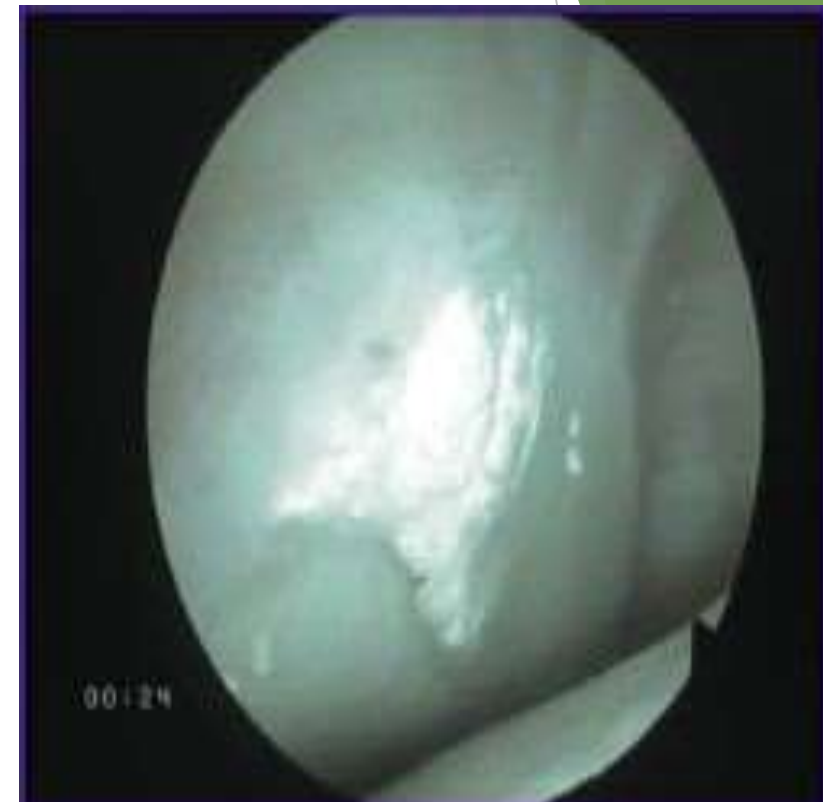


Рис. 3. Артроскопия коленного сустава — ОА с депозитами ПФК. Кальцификация мениска

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

▶ **Сопутствующие болезни и факторы риска**

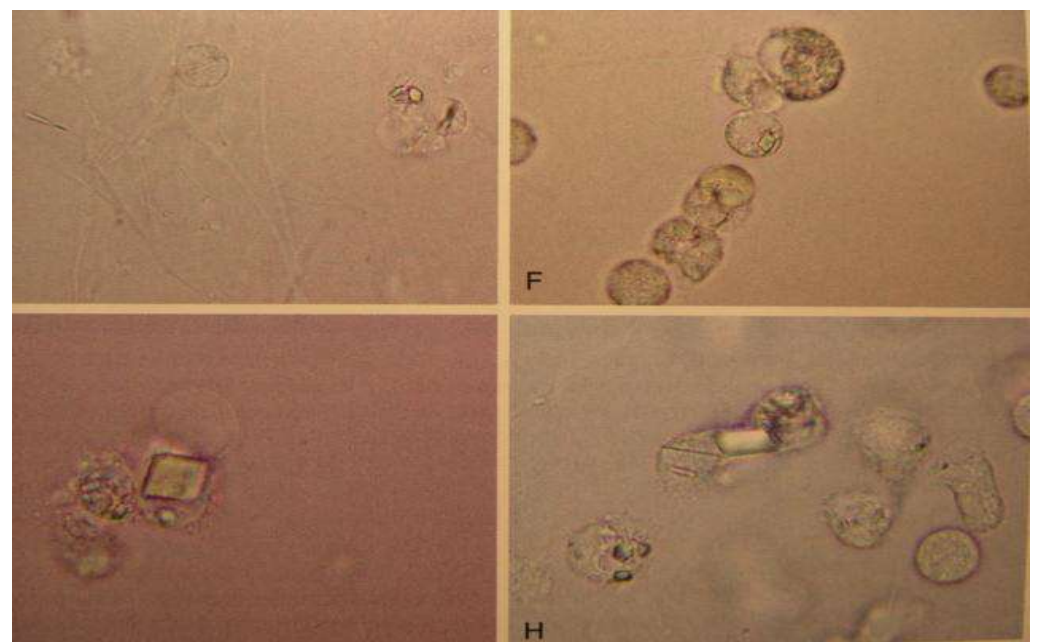
- ▶ **10. Острый артрит с кристаллами ПФК и сепсис могут встречаться у одного больного, поэтому при подозрении на инфекцию нужно выполнить микробиологическое исследование, даже в случае выявления кристаллов ПФК и/или хондрокальциноза (уровень доказательности III).**
- ▶ **11. У больных с депонированием кристаллов ПФК необходимо выявлять факторы риска и сопутствующие болезни, включая ОА, травмы суставов в анамнезе, предрасполагающие метаболические болезни (гемохроматоз, первичный гиперпаратиреозидизм, гипомагниемия) и редкую семейную предрасположенность. Метаболическую или семейную предрасположенность особенно важно учитывать у молодых больных (<55 лет) и в случаях тяжелого полиартикулярного хондрокальциноза (для ОА и пола — уровень доказательности Ib; для других факторов риска — IIb).**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПФА (W. Zhang с соавт. 2011)

1. Кристаллы пирофосфата кальция (параллелепipedной формы) обнаруживаются внутриклеточно в синовиальной жидкости или в биопсийной ткани с помощью поляризационной микроскопии без или со светотражением или методом рентгеновской дифракции.

A. Любую синовиальную жидкость, полученную при синовите с неустановленным диагнозом, особенно из коленного и лучезапястного суставов у пожилого пациента, необходимо исследовать на кристаллы ПФК и уратов
Уровень доказательности IV

2A. Выявление моноклональных или триклинных кристаллов, которые не обладают или обладают слабой положительной 2-й лучепреломляемостью при поляризационной микроскопии с использованием компенсатора



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПФА (W. Zhang с соавт. 2011)

2Б. Наличие типичного хондрокальциноза на рентгенограммах

(а) кальцификация мениска и суставного хряща коленного сустава

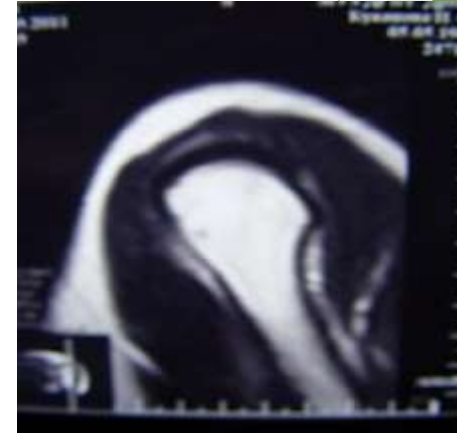
(б) области треугольного хряща запястья



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПФА (W. Zhang с соавт. 2011)

3А. Острый артрит, особенно коленных или др. крупных суставов

3Б. Хронический артрит, особенно с вовлечением коленных, тазобедренных, лучезапястных, пястных, локтевых, плечевых или пястно-фаланговых суставов, течение которого сопровождают острые атаки



ДИАГНОЗ ДОСТОВЕРНЫЙ

имеется 1 критерий или сочетание критериев 2А и 2Б

ВЕРОЯТНЫЙ

имеется критерий 2А или только критерий 2Б,

ВОЗМОЖНЫЙ

наличие критериев 3А или 3Б

Острый артрит с кристаллами ПФК (псевдоподагра)

- ▶ •У 20%
- ▶ •Чаще острый моноартрит коленного или лучезапястного сустава (мелких суставов кисти, несимметричный, рецидивирующий)
- ▶ •Типичное развитие на фоне острых интеркуррентных болезней (острый ИМ, хирургические вмешательства, травма и др.)
- ▶ •Во время повторных приступов поражается тот сустав, с которого болезнь началась
- ▶ •Возможно развитие малых атак, включающих резкую кратковременную боль (2-3 час) без отека сустава, регрессирует самостоятельно
- ▶ •Мочевая кислота крови – в пределах нормы



ОА с депонированием ПФК: субклинический, хронический (псевдоревматоидный)

- ▶ Самая частая клиническая форма (до 50%)
- ▶ •Коленный, тазобедренный, лучезапястный, плечевой, локтевой и др.
- ▶ •Умеренный «механический» тип боли
- ▶ •Стойкий умеренный синовит
- ▶ •При рентгенографии: хондрокальциноз, и/или кальциноз **синовиальной оболочки**, капсулы и прилежащих сухожилий (**УЗИ**)
- ▶ •Развиваются крупные **субхондральные кисты**, **остеофиты**, изолированное или преимущественное поражение пателло-фemorального, радиокарпального, пяточно-таранно-ладьевидного сочленения

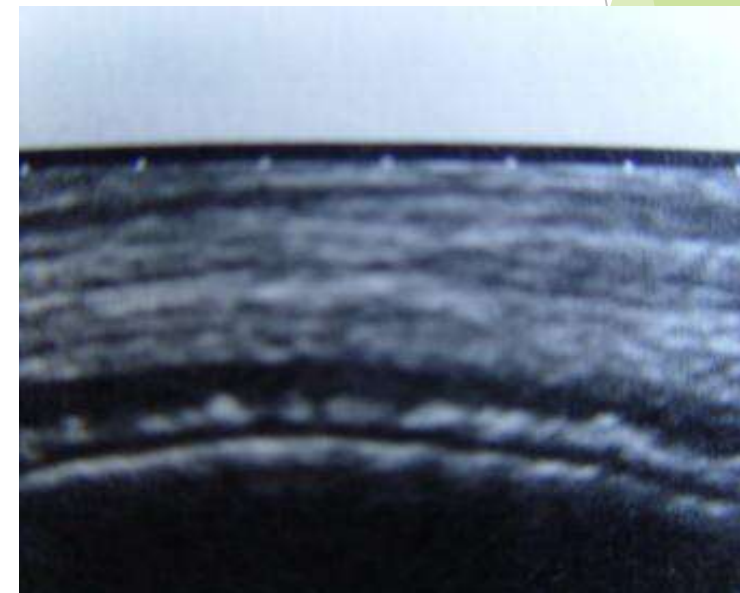
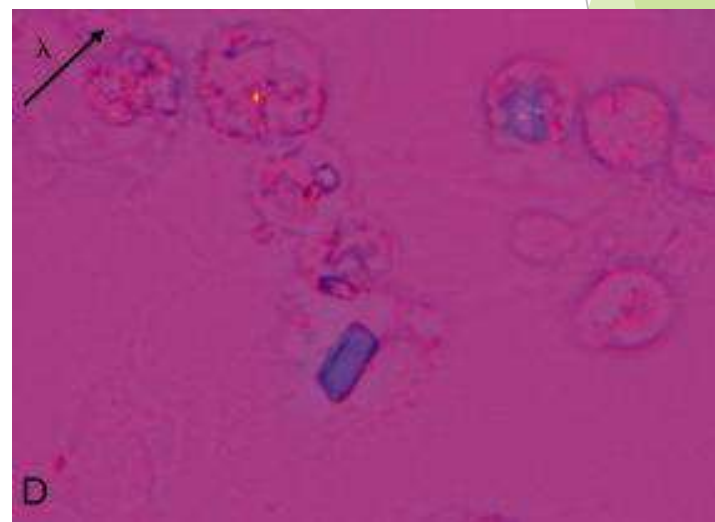


Таблица 1. Некоторые клинические варианты и алгоритм диагностики ПФА

Острый артрит с кристаллами ПФК (псевдоподагра)	ОА с депонированием ПФК
<ul style="list-style-type: none"> • У 20% больных • Чаще острый моноартрит коленного или лучезапястного суставов (пик 24–48 ч) • Типично развитие на фоне острых интеркуррентных заболеваний (ОИМ, хирургические вмешательства, травма и др.) • Как правило, во время повторных приступов поражается тот сустав, с которого заболевание началось • Возможно развитие малых (petit) атак – резкая кратковременная (2–3 ч) боль без отека сустава, регрессирующая самостоятельно 	<ul style="list-style-type: none"> • Самая частая клиническая форма (50%) • Коленный, тазобедренный, лучезапястный, плечевой, локтевой и др. • Умеренный «механический» тип боли • Стойкий умеренный синовит • При рентгенографии: ХК и/или кальциноз синовиальной оболочки, капсулы и прилежащих сухожилий
<p>Исследование уровня мочевой кислоты в крови – норма (дифференцировать с острым подагрическим артритом)</p>	<p>В отличие от первичного ОА – крупные субхондральные кисты, изолированное или преимущественное поражение пателло-фemorального, радио-карпального, пяточно-таранно-ладьевидного сочленений</p>
<p>Выявление кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии</p>	
<p>Исключить гиперпаратиреоз (исследовать: паратиреоидный гормон, кальций ионизированный), гипотиреоз (тиреотропный гормон), гипомагниемия (магний в сыворотке), гипофосфатазия (щелочная фосфатаза в сыворотке), гемохроматоз (железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки), болезнь Вильсона – Коновалова (медь в сыворотке)</p>	

АРТРИТ 1-ГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА



Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 2011

- 1. Оптимальная терапия депонирования кристаллов ПФК требует как фармакологических, так и нефармакологических подходов и должна учитывать: клинические проявления (бессимптомное течение, острый артрит, хронический артрит или ОА с кристаллами ПФК), общие факторы (возраст, сопутствующие болезни), наличие предрасполагающих заболеваний (уровень доказательности IV).*
- 2. Для острого артрита с кристаллами ПФК оптимальным и безопасным лечением являются холодовые аппликации, покой, аспирация суставной жидкости и внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов (ГК).
Для многих больных этого может быть достаточно (уровень доказательности IIa–IV).*
- 3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) перорально (при необходимости с гастропротективной терапией) и низкие дозы колхицина (0,5 мг 3–4 раза в день с или без начальной дозы в 1 мг) являются эффективными подходами к терапии острого артрита, вызванного депонированием кристаллов ПФК, тем не менее их использование зачастую лимитируется токсичностью и наличием коморбидности, особенно у пожилых. Уровень доказательности Ib (побочные эффекты) и IIb (эффективность).*

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

- ▶ **4. Короткий курс пероральных ГК или адренокортикотропного гормона перорально/парентерально может быть эффективен при остром артрите с кристаллами ПФК в случае отсутствия ответа на внутрисуставное введение ГК и также является альтернативой колхицину и/или НПВП (уровень доказательности IIa для парентеральных ГК и III для АКТГ парентерально).**
- 5. Профилактика частых атак артрита с кристаллами ПФК может проводиться низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВП (с гастропротективной терапией при необходимости). Уровень доказательности IIb для колхицина и IV для НПВП.**
- 6. Ведение и лечение больных ОА с кристаллами ПФК такое же, как и без них (уровень доказательности Ia).**
- 7. При хроническом воспалительном артрите терапия включает в себя НПВП (при необходимости на фоне гастропротективной терапии), колхицин (0,5—1 мг в день), низкие дозы ГК, метотрексат и гидроксихлорохин (уровень доказательности Ib для колхицина и гидроксихлорохина, III для метотрексата и IV для НПВП и ГК).**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

▶ 8. При выявлении сопутствующих заболеваний, таких как первичный гиперпаратиреозидизм, гемохроматоз или гипомagneмия, должно проводиться соответствующее лечение (уровень доказательности IV).

9. В настоящее время не известна терапия, модифицирующая формирование или растворяющая кристаллы ПФК.

Бессимптомное депонирование кристаллов ПФК не является показанием для терапии (уровень доказательности IV).

