

ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ АРТРИТОВ

Представляем интервью французских врачей Тома БАРДАНА и Паскаля РОШЕ, которое они дали главному редактору журнала «Современная ревматология» проф. В.Г. Барсковой

В октябре 2010 г. в НИИ ревматологии РАМН прошла ежегодная научно-практическая конференция «Системные ревматические болезни и спондилоартриты». Мне бы хотелось познакомить читателей с двумя нашими коллегами из Франции, которые представили на конференции доклады, посвященные подагре и пирофосфатной артропатии, – это профессор Тома Бардан и доктор Паскаль Роше. Оба работают в Hôpital Lariboisière в Париже, отделением ревматологии в котором руководит Тома Бардан. Круг интересов – микрокристаллические артриты, остеоартроз и многие другие проблемы.

Наша дружба началась с участия в EULAR-инициативах по созданию рекомендаций, касающихся диагностики и лечения подагры и пирофосфатной артропатии. Для меня Тома Бардан – учитель, жаль, что дистанционный. Он необычайно открытый человек, образованный врач, блестящий клиницист, обладает нешаблонным мышлением, способностью убеждать, объяснять и увлекать своим интересом к проблеме. Тома Бардан очень любит Россию и с удовольствием ездил со мной читать лекции в Ярославль, Иркутск.

Паскаль Роше – один из перспективных ревматологов Франции, врач новой плеяды, занимающийся артрологией, и наш новый друг. Очень надеемся, что мы еще не раз услышим их лекции на различных конференциях.

В.Г. Барскова: *Диагностика подагры, несмотря на широкое распространение болезни, оставляет желать лучшего. При этом существуют проблемы как гипердиагностики, ос-*

нованной лишь на выявлении гиперурикемии, так и недостаточной диагностики. На каких диагностических методах и подходах, по вашему представлению, необходимо сконцентрироваться ревматологу, чтобы избежать обеих крайностей?

Тома Бардан: Подагра развивается в результате кристаллизации моновалентных уратов (МУН) в суставах или мягких тканях, чему предшествует длительная гиперурикемия (ГУ). Подагра – частое, но поддающееся лечению заболевание. Однако, если лечением пренебрегать, болезнь может сильно повлиять на качество жизни больного. Очень важно поставить диагноз подагры как можно раньше, чтобы предотвратить серьезные осложнения, связанные с длительным отсутствием лечения. Хроническая подагра протекает с частыми и очень болезненными обострениями артрита, сопровождается разрушением суставов и образованием тофусов, особенно на кистях и стопах, что приводит к ограничению функции кистей и дискомфорту при ношении обуви. Кроме того, подагра вызывает образование уратных камней и поражение почек, ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда. Именно поэтому так важны ранняя диагностика и лечение подагры. В то же время антигиперурикемические препараты могут вызвать тяжелую непереносимость. Поскольку ГУ встречается чаще, чем подагра, необходимо избежать ложной диагностики, т. е. пациенту с ГУ и отсутствием специфичных суставных проявлений не нужно ставить диагноз подагры и назначать лечение, которое приводит к развитию нежелательных осложнений.

Диагноз подагры зачастую ставится на основании типичных клинических проявлений, связанных с высоким уровнем мочевой кислоты (МК). Вероятность болезни вели-





ка, когда «подагра» – острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС) с резким началом, припухлостью сустава и покраснением кожи – сочетается с ГУ.

Однако причинами таких симптомов могут быть и другие кристаллы – апатиты или пирофосфаты кальция, которые образуют депозиты в области I ПлФС и напоминают подагру. К другим возможным причинам данных проявлений относят псориатический артрит и некроз сесамовидной кости.

Следует отметить, что не всякая подагра дебютирует с артрита I ПлФС, поэтому в атипичных случаях диагноз подагры не может основываться лишь на клинических ее проявлениях, а необходимо выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости.

Гиперурикемией, в соответствии с рекомендациями EULAR, следует считать уровень МК ≥ 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Этот порог был определен благодаря выявлению уровня предельного насыщения уратами, который варьирует в зависимости от температуры и равен 6 мг/дл при 35 °С – предполагаемая температура большого пальца стопы. По рекомендациям EULAR уровень МК 6 мг/дл и является целевым при назначении антигиперурикемической терапии. Тем не менее диагностическая ценность ГУ как критерия невысока. Специфичность этого критерия может быть повышена путем увеличения порога ГУ, но тогда падает чувствительность данного признака. Неоднократно было показано, что уровень МК снижается в период обострения подагрического артрита, в связи с этим чувствительность урикемии в диагностике подагры в момент обострения артрита низкая. Уровень МК следует измерять спустя 2–3 нед после острой атаки артрита. Определение уровня урикемии более целесообразно для мониторинга уратснижающей терапии, нежели для диагностики подагры.

Золотым стандартом диагностики подагры является выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или содержимом тофусов. Кристаллы МУН легко увидеть при помощи поляризационного микроскопа: они остроконечные, обладают выраженным двойным лучепреломлением. Двойное лучепреломление отрицательное при световой микроскопии. Обзорная световая микроскопия доступна везде и должна широко применяться для выявления кристаллов. Показано, что информативность световой и поляризационной микроскопии сопоставима. По



результатам ряда работ, исследование аспирата из тофуса или из невоспаленного сустава и обнаружение кристаллов МУН позволяют поставить достоверный диагноз подагры в межприступный период болезни. Чувствительность метода возрастает при исследовании аспирата из ранее воспаленного сустава у пациента, не получающего антигиперурикемическую терапию. Поиск кристаллов должен быть тщательным и проводиться в синовиальной жидкости, полученной в разные периоды болезни. Именно так можно поставить диагноз при атипичной подагре. Правильной идентификации провоспалительных кристаллов врачей в Европе обучают на специальных курсах.

Не так давно показана эффективность УЗИ в диагностике подагры. При помощи этого метода можно увидеть депозиты кристаллов МУН на поверхности суставного хряща и в синовии. На поверхности суставного хряща кристаллы МУН выглядят как гиперэхогенная дорожка, параллельная линии костно-хрящевой границы. Это признак двойного контура. В синовии же депозиты кристаллов МУН выглядят как мелкие массы внутри синовиальной мембраны с различной эхогенностью. Информативность этих двух ультразвуковых признаков при подагре достаточно высока. Ценность же их для ранней диагностики заболевания неясна и требует дальнейшего изучения, так как на ранней стадии нелеченой подагры депозиты кристаллов МУН могут быть слишком малы.

В заключение отмечу, что достоверный диагноз подагры основан на выявлении кристаллов МУН. Технике данного метода исследования в центрах должны обучаться все ревматологи. Диагностика на основании только клинических проявлений является рискованной и возможна только в наиболее типичных случаях подагры. Уровень МК имеет низкую диагностическую ценность, так как ГУ часто встречается в общей популяции. Оценка диагностического значения УЗИ требует дальнейших исследований.

В.Г. Барскова: Известно, что диагностика пирофосфатной артропатии (ПФА) повсеместно оставляет желать лучшего. Для этого есть несколько причин, в частности широкий полиморфизм клинических проявлений болезни, существующее «обывательское» представление о том, что болезнь является редкой, и т. д. Как можно улучшить диагностику ПФА?

Паскаль Роше: Достоверный диагноз ПФА устанавливается при идентификации кристаллов пирофосфата кальция

И Н Т Е Р В Ю

(параллелепипедные, преимущественно внутриклеточно расположенные, не обладающие или обладающие слабым двойным лучепреломлением) в синовиальной жидкости или, реже, в биоптате тканей.

В повседневной практике наиболее часто для определения ПФА используют рентгенологический метод. Выявляемый с его помощью хондрокальциноз подтверждает диагноз, но отсутствие данного рентгенологического признака диагноз не исключает. Связано это с тем, что чувствительность рентгенологического метода недостаточна для обнаружения небольшого числа депозитов кальция в хряще или фиброзном хряще.

Интересно, что очень важным методом выявления депозитов кальция в суставе является УЗИ. Ультрасонография позволяет обнаружить отложения кристаллов кальция в периферических суставах. При этом характерными признаками являются тонкая гиперэхогенная дорожка в пределах гиалинового хряща и гиперэхогенное блестящее световое пятно внутри фиброзного хряща. Кроме того, УЗИ обладает большей чувствительностью и специфичностью, нежели традиционная рентгенография. Таким образом, УЗИ играет важную диагностическую роль в случае отсутствия типичного феномена при рентгенологическом исследовании и может помочь в ранней диагностике ПФА. Проводимые исследования посвящены определению конкретного сустава, который следует осмотреть при помощи УЗИ, что позволит диагностировать ПФА уже на ранних этапах болезни.

В.Г. Барскова: Мы знаем, что специфической терапии, растворяющей кристаллы пирофосфата кальция, пока нет. Однако болезнь в большинстве случаев протекает с выраженными клиническими проявлениями, которые необходимо лечить. В Вашем докладе явно прозвучало, что в арсенале широко доступных лекарств нет препаратов, удовлетворяющих современным понятиям эффективной/безопасной терапии ПФА. Какими Вам представляются перспективы развития действительно эффективной терапии ПФА?

Паскаль Роше: В большинстве случаев для лечения ПФА, особенно в период обострения, используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако НПВП плохо переносятся пожилыми больными, приводят к развитию осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек (острой почечной недостаточ-

ности). Кроме того, НПВП противопоказаны пациентам с прогрессирующей почечной недостаточностью. Прием колхицина также не показан пожилым больным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью — из-за высокой частоты побочных эффектов. И, наконец, при псевдоподагре оправдан прием глюкокортикоидов (ГК), за исключением пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Следует помнить, что после отмены ГК может возникнуть «синдром рикошета».

По последним данным, основную роль в молекулярных механизмах развития острого воспаления сустава, индуцированного уратными кристаллами или кристаллами пирофосфата кальция, играет интерлейкин 1 β (ИЛ 1 β). Было показано, что кристаллы пирофосфата кальция взаимодействуют с рецепторами клеточных мембран (Toll-Like Receptors), экспрессируемыми макрофагами. Это в свою очередь индуцирует внутриклеточную сигнальную систему и приводит к повышению экспрессии и секреции различных провоспалительных медиаторов.

Исследования на мышах с нормальным генетическим кодом и удаленным геном, кодирующим рецептор ИЛ 1, доказали ключевую роль ИЛ 1 в генезе острого воспаления. Это позволяет предположить, что применение блокаторов ИЛ 1 для уменьшения боли и воспаления в суставе является рациональным. В нескольких открытых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показана эффективность специфического ингибитора ИЛ 1 в лечении острой подагры, а в двух описаниях случаев сделано предположение об эффективности Анакинры при псевдоподагре.

Эффективность Плаквенила оценивалась в РКИ, включавших пациентов с хронической ПФА и хроническим артритом. Испытание показало, что за 6 мес пациенты, принимавшие Плаквенил, имели меньшее число воспаленных суставов, нежели в группе плацебо. Однако слабость методики этого исследования не позволяет сделать окончательный вывод. В открытом испытании метотрексата (МТ) по сравнению с плацебо доказана хорошая эффективность МТ у 5 пациентов. Промежуточные результаты, представленные на конгрессе EULAR 2010 в Риме, говорят об отсутствии преимущества МТ.

Все эти данные позволяют предположить, что блокаторы ИЛ 1 β являются самыми многообещающими в лечении острой и хронической ПФА.

