

Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье обсуждаются результаты применения в реальной клинической практике метотрексата (МТ) у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, резистентного к терапии традиционными противовоспалительными препаратами (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин). Продемонстрированы эффективность и возможность безопасного назначения МТ в дозе 20 мг/нед на протяжении года.

Ключевые слова: пирофосфатная артропатия; болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хронический артрит; метотрексат; колхицин; гидроксихлорохин; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Современная ревматология. 2019;13(4):96–98.

Experience with methotrexate in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition disease

Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The paper discusses the results of using methotrexate (MTX) in real clinical practice in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition resistant to traditional anti-inflammatory drugs (colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and hydroxychloroquine). It demonstrates the efficiency and possibility of safely using MTX at a dose of 20 mg/week during a year.

Keywords: pyrophosphate arthropathy; calcium pyrophosphate crystal deposition disease; chronic arthritis; methotrexate; colchicine; hydroxychloroquine; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinkh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with methotrexate in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*; 2019;13(4):96–98.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-96-98

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является распространенной и иногда тяжелой артропатией, связанной с микрокристаллическим воспалением, которое обусловлено отложением кристаллов пирофосфата кальция в суставном хряще и периартикулярных тканях [1, 2]. Проявления БДПК могут варьироваться от бессимптомного хондрокальциноза до хронического артрита, приводящего к деструкции сустава [3, 4]. Эта патология чаще встречается у пожилых пациентов, после травмы сустава или занятий профессиональным спортом, при наличии таких факторов риска, как гиперпаратиреоз, гипомagnesия, гемохроматоз, но в большинстве случаев болезнь развивается без видимых причин [5, 6].

Известно, что ни одно из имеющихся в настоящее время лекарственных средств не предотвращает прогрессирования осаднения кристаллов пирофосфата кальция и постепенного ухудшения состояния суставов [7]. Лечение БДПК симптоматическое, применяются схемы, разработанные для купирования артрита при подагре и терапии остеоартрита. Используются в основном нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, гидроксихлоро-

хин [8, 9]. Однако в ряде случаев такая терапия неэффективна при артрите. В настоящее время накапливаются данные о возможности применения метотрексата (МТ) у пациентов с хроническим артритом при БДПК, но результаты этих работ противоречивы [10–13].

Приводим случай успешного использования МТ у пациента с БДПК, ранее получавшего без достаточного эффекта НПВП, колхицин и гидроксихлорохин.

Пациент С., 68 лет, страдает от боли в суставах с 57-летнего возраста: в 2009 г. без видимой причины развился артрит правого коленного сустава и спонтанно регрессировал в течение недели. В дальнейшем артрит рецидивировал 1 раз в год, купировался самостоятельно или на фоне лечения НПВП в течение 1–2 сут.

С мая 2018 г. — стойкий артрит коленных суставов, эффект от приема НПВП в максимальных дозах (нимесулид 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут) отсутствовал. Дважды после эвакуации синовиальной жидкости (в обоих случаях не менее 30 мл из полости каждого коленного сустава) вводился внутрисуставно бетаметазон, что также не привело к клиническому улучшению — сохранялись жалобы на боль в колен-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

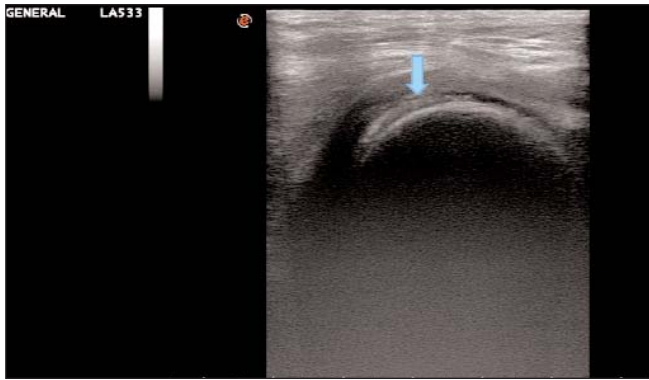


Рис. 1. УЗИ коленных суставов¹: «пунктирная» линия в толще хряща (признак хондрокальциноза, стрелка)

ных суставах, их припухлость и ограничение движений. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм. Проводилась физиотерапия (фонофорез, криотерапия), что вызывало усиление боли.

С июля 2018 г. пациент наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где была проведена диагностическая пункция коленного сустава, методом поляризационной микроскопии в синовиальной жидкости обнаружены кристаллы пирофосфата кальция. УЗИ коленных суставов продемонстрировало наличие характерных признаков БДПК в виде «пунктирной» линии в толще хряща, кальцификации менисков (рис. 1). При рентгенографии коленных суставов выявлены признаки остеоартрита, хондрокальциноза (рис. 2). Установлен диагноз БДПК, назначен гидроксихлорохин 400 мг/сут, который больной принимал на протяжении 30 дней. На фоне данной терапии развился артрит левого коленного сустава, стойкий артрит правого коленного сустава; препарат был отменен в связи с неэффективностью. Назначен колхицин 1 мг/сут, при использовании которого интенсивность боли по ВАШ снизилась с 80 до 65 мм, однако сохранялись отек и скованность в правом коленном суставе, боль в левом коленном суставе, в связи с чем в сентябре 2018 г. пациент повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре: масса тела — 57 кг, рост — 170 см, индекс массы тела — 19,72 кг/м². Резкая болезненность при пальпации, припухлость коленных суставов (больше правого), ограничение сгибания в них. Болезненность при пальпации правого лучезапястного сустава, I плюснефаланговых суставов. Число болезненных суставов (ЧБС) — 5, число припухших суставов (ЧПС) — 2, интенсивность боли по ВАШ — 75 мм. артериальное давление — 125/85 мм рт. ст. По данным лабораторных тестов, сывороточные уровни паратгормона, магния, фосфора, кальция, трансаминаз, креатинина соответствовали норме. Учитывая неэффективность терапии НПВП, плаквенилом и колхицином, внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а также наличие хронического артрита, было решено начать терапию метотрексатом (МТ). На фоне применения МТ в дозе 15 мг/нед подкожно состояние пациента улучшилось уже через 2 нед. ЧБС уменьшилось до 2, ЧПС — до 1, боль по ВАШ — до 45 мм. Затем доза препарата была увеличена до 20 мг/нед. Через 3 мес после начала терапии артрит был полностью купиро-



Рис. 2. Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции: признаки хондрокальциноза менисков (стрелки)

ван, при осмотре болезненные суставы отсутствовали. Интенсивность боли по ВАШ — 10 мм.

Пациент получает МТ в дозе 20 мг/нед на протяжении года. За время наблюдения был отмечен один эпизод артрита, который был купирован приемом НПВП (нимесулид 200 мг/сут в течение 7 дней). На протяжении всего периода лечения МТ уровень СРБ, глюкозы, холестерина, трансаминаз, печеночных ферментов, электролитов, показатели клинического анализа крови не выходили за пределы референсных значений.

Обсуждение. При выборе дальнейшей тактики ведения пациента мы основывались на данных о хорошем эффекте МТ, особенно у пациентов, у которых классические методы купирования артрита неэффективны или вызывают неблагоприятные реакции. В ряде исследований показано, что низкая доза МТ в некоторых случаях уменьшает выраженность хронического артрита, ЧПС и ЧБС [10, 11, 14]. Аналогичный результат был получен и у нашего пациента.

В нескольких работах продемонстрировано, что кристаллы пирофосфата кальция могут индуцировать активацию эндотелиальных клеток, фибробластов, синовиоцитов и хондроцитов, а также захват и дегрануляцию гранулоцитов, запуская каскад воспалительных процессов, с обильной продукцией цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 ИЛ6 и ИЛ8, активных форм кислорода и катаболических ферментов, приводя к последующему повреждению гиалинового хряща, суставных поверхностей [15–17].

МТ — иммуносупрессивный препарат, являющийся «золотым стандартом» терапии таких воспалительных заболеваний суставов, как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит. Предполагается, что в низких дозах (≤ 15 –25 мг/нед) МТ действует в первую очередь как противовоспалительное, а не как антипролиферативное средство [18]. Он является антагонистом фолиевой кислоты и обладает цитостатическим влиянием на клетки, подавляя синтез пурина и пиримидина. Противовоспалительное действие МТ связано также с высвобождением аденозина, что приводит к снижению синтеза ИЛ1, одного из наиболее мощных провоспалительных и катаболических цитокинов, и увеличивает синтез антагониста рецептора ИЛ1. Этот эффект может иметь значение и при купировании связанного с кристаллами пирофосфата кальция микрокристаллического воспаления [18, 19].

¹Исследование выполнено Севериновой М.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кроме того, многочисленные исследования показали, что при РА МТ способен сдерживать прогрессирование структурных изменений [20]. Эти данные позволяют предположить, что применение МТ способствует замедлению прогрессирования деструктивных изменений при БДПК. Однако не все исследования демонстрируют исключительно положительные результаты терапии МТ у пациентов с БДПК [12, 13, 21]. Вероятно, эти различия могут быть обусловлены гетерогенностью пациентов с БДПК, в частности

особенностями иммунного воспаления, характерными для отдельных форм кристаллов пирофосфата, что требует дальнейшего изучения [22], а также использованием слишком низких доз препарата.

Таким образом, хотя эффективность МТ хорошо изучена при ряде воспалительных заболеваний суставов, для решения вопроса о показаниях к его применению при БДПК и возможностях такого лечения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnson K, Terkeltaub R. Inorganic pyrophosphate (PPI) in pathologic calcification of articular cartilage (review). *Front Biosci*. 2005 Jan 1;10:988-97. Print 2005 Jan 1.
- Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *Русский медицинский журнал*. 2012;(7):350-3. [Barskova VG. Diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(7):350-3. (In Russ.)].
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7.
- Tedeschi SK. Issues in CPPD Nomenclature and Classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 25;21(9):49. doi: 10.1007/s11926-019-0847-4.
- Bencardino JT, Hassankhani A. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003 Sep;7(3):175-85.
- Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20.
- Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986 Aug;13(4):804-5.
- Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-52. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-52. (In Russ.)].
- Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):688-92.
- Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотреката у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196-201. [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196-201. (In Russ.)].
- Doan TH, Chevalier X, Leparic JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2210-1. doi: 10.1002/art.23552.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug;18(5):234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471.
- Cheung HS. Calcium crystal effects on the cells of the joint: implications for pathogenesis of disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 May;12(3):223-7.
- Dalbeth N, Haskard DO. Inflammation and tissue damage in crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):314-8.
- Cheung HS. Biologic effects of calcium-containing crystals [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):336-40.
- Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun;57(2):163-72.
- Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 May;11(3):226-32.
- Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 1993; 36:1028]. *Arthritis Rheum*. 1993 May;36(5):613-9.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Campillo-Gimenez L, Renaudin F, Jalabert M, et al. Inflammatory Potential of Four Different Phases of Calcium Pyrophosphate Relies on NF- κ B Activation and MAPK Pathways. *Front Immunol*. 2018 Oct 9;9:2248. doi: 10.3389/fimmu.2018.02248.eCollection 2018.

Поступила 1.09.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.