

Расшифровка диагноза с помощью поляризационной микроскопии после 12 лет существования артрита (описание случая)

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, Р.А. Осипянец, В.Г. Барскова

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

Ключевые слова: подагра, пирофосфатная артропатия, диагностика.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

Key words: gout, pyrophosphate arthropathy, diagnosis.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

В последние годы к изучению микрокристаллических артритов привлечено пристальное внимание, что связано с их высокой распространенностью, ростом заболеваемости и важным социальным значением. В основе подагры и пирофосфатной артропатии (ПФА) лежат образование и депонирование кристаллов моноурата натрия и пирофосфата кальция, прежде всего в суставах, с развитием иммунного воспаления.

Клиническими особенностями артрита при подагре являются его острота (приступ артрита развивается внезапно, почти всегда по типу моно- или олигоартрита, характеризуется интенсивной болью в сочетании с гиперемией, гипертермией, в течение нескольких часов достигающими максимальной интенсивности) и относительно небольшая продолжительность (как правило, не более 1–2 нед). Особенно часто поражаются суставы нижних конечностей, в частности I плюснефаланговые суставы [1]. Однако у больных с хроническим течением подагры, у женщин, а также у страдающих почечной недостаточностью в процесс могут вовлекаться суставы верхних конечностей; формируется полиартикулярное поражение суставов, а артрит не всегда протекает столь остро, как в дебюте заболевания [1–4].

Намного больший полиморфизм клинических симптомов характерен для ПФА. Так, мимикрия и сочетание признаков различных заболеваний (в том числе подагры, остеоартроза – ОА, ревматоидного артрита – РА) не позволяют установить у этих больных окончательный диагноз, опираясь только на клиническую картину [3]. Нередко ПФА сосуществует с другими ревматическими заболеваниями, включая подагру и РА [5–9], что еще больше затрудняет ее диагностику и своевременное назначение адекватной терапии.

Приводим описание клинического случая, в котором подагра сочеталась с ПФА.

Больная А., 65 лет, 01.06.2011 г. госпитализирована в НИИР РАМН. Из анамнеза известно, что в 1999 г. внезапно возникли острая боль, припухлость, гиперемия и гипертермия правого коленного сустава. Обратилась к врачу, впервые была выявлена гиперурикемия и поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут. В течение недели принимала кетопрофен 200 мг/сут, артрит был купирован.

Вплоть до 2005 г. 1–2 раза в год рецидивировали приступы артритов коленных суставов, их клиническая характеристика и лечение были аналогичны описанному выше. Постоянно принимала аллопуринол в назначенной дозе, уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови не контролировался.

В 2005 г. остро развился симметричный артрит проксимальных межфаланговых суставов кистей, сопровождавшийся выраженной болью, припухлостью. Ревматолог по месту жительства заподозрил дебют РА, и пациентка была направлена на стационарное лечение. При обследовании в терапевтическом отделении городской больницы выявлена гиперурикемия (880 мкмоль/л); СРБ – высокая воспалительная активность (метод радиоиммунодиффузии), СОЭ 47 мм/ч. В течение 2 нед принимала кетопрофен, артрит был купирован, уровни СРБ, СОЭ нормализовались. Диагноз РА не подтвержден, продолжена терапия аллопуринолом, который в прежней дозе постоянно принимала до осени 2010 г. С 2005 г. после длительной ходьбы и подъема тяжестей стала беспокоить ноющая боль в коленных, а с 2009 г. – и в тазобедренных суставах, боль уменьшалась в покое и после отдыха.

В ноябре–декабре 2010 г. с интервалом в 1–2 нед развились острые приступы артрита голеностопных суставов, I плюснефалангового сустава слева, которые были купированы применением короткого курса (5–7 дней) диклофенака натрия.

В конце января 2011 г. возникли артрит лучезапястных суставов, II–IV проксимальных межфаланговых суставов кистей, утренняя скованность суставов кистей продолжительностью до 1 ч. Эффект диклофенака натрия был непродолжительным; попытки отмены препарата сопровождались усилением боли, увеличением числа припухших суставов.

В марте пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение по месту жительства. При поступлении: артрит II–IV проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов. В анализах крови: СОЭ 50 мм/ч, МК 310 мкмоль/л, креатинин 140 мкмоль/л, мочевина 9,6 ммоль/л, ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) <0,5 (норма 0–5 Ед/мл). При УЗИ почек выявлены микролиты. Впервые поставлен диагноз сероне-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

гативного РА в сочетании с подагрой. Проводили терапию преднизолоном 5 мг 2 таблетки в сутки (дозу постепенно уменьшали вплоть до отмены в конце мая 2011 г.), метотрексатом (МТ) 7,5 мг в неделю, аллопуринолом в дозе 300 мг/сут. Боль в суставах уменьшилась, регрессировала утренняя скованность. Сохранялась боль в тазобедренных суставах, преимущественно слева.

В конце мая больная консультирована в НИИР РАМН. Проведена диагностическая пункция коленного сустава, в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии выявлены кристаллы пирофосфата кальция. Госпитализирована во 2-е ревматологическое отделение НИИР РАМН. При поступлении предъявляла жалобы на интенсивную боль в тазобедренных суставах, больше слева, усиливающуюся при любом движении, ходьбе, на ограничение объема движений в левом тазобедренном суставе; боль в левом голеностопном суставе и его припухлость; боль в мелких суставах кистей.

При осмотре рост — 165 см, масса тела — 84 кг, индекс массы тела — 30,9 кг/м². Болезненность при пальпации, гиперемия и гипертермия кожи над областью левого трохантера, ограничение объема движений в тазобедренных суставах, больше слева. Боль при пальпации левого лучезапястного сустава, коленных суставов. Артриты II пястно-фалангового сустава правой кисти, IV проксимального межфалангового сустава левой кисти, левого голеностопного сустава. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм. Ходит с опорой на трость. При обследовании: Нв 101 г/л, СОЭ 43 мм/ч (по Панченко), МК 473 мкмоль/л, hsCRP 15,4 мг/л, РФ (латекс-тест) отрицательный. Индекс DAS 44 (по СРБ) 3,22.

Скорость клубочковой фильтрации — 87,9 мл/мин. Уровень кальция (общий и ионизированный), фосфора, сывороточного железа, магния, щелочной фосфатазы, паратгормона — в пределах нормы. Показатели гемодинамики — в норме.

УЗИ суставов: тазобедренные суставы — признаки двустороннего коксита, хондрокальциноза и трохантерита. Коленные суставы — выявление гиперэхогенной неровной линии над поверхностным краем суставного хряща, признаки вероятного депонирования кристаллов МК («двойной контур»). Кисти — множественные линейные и пунктирные депозиты в фиброзно-хрящевом комплексе (ФХК), лучезапястных суставах, дистальных лучелоктевых суставах, II пястно-фаланговых суставах; эрозивный процесс в местах формирования кальцинатов (рис. 1). Стопы — линейные депозиты внутрисуставной локализации.

УЗИ почек: единичный конкремент диаметром 3 мм, микролиты в правой почке.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: выявлен окколосуставной остеопороз, истончение кортикального слоя пястных и межфаланговых суставов кистей и стоп, мелкие субхондрально расположенные кисты, местами со склеротическим ободком, сужение ряда дистальных и проксимальных межфаланговых суставов, субхондральный остеосклероз, остеофиты на краях суставных поверхностей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов; костные эрозии не выявлены (рис. 2).

Обзорная рентгенография таза: двусторонний коксартроз 2 стадии по Kellgren, хондрокальциноз левого тазобедренного сустава (рис. 3).

Рентгенография коленных суставов: двусторонний гонартроз 3 стадии по Kellgren.

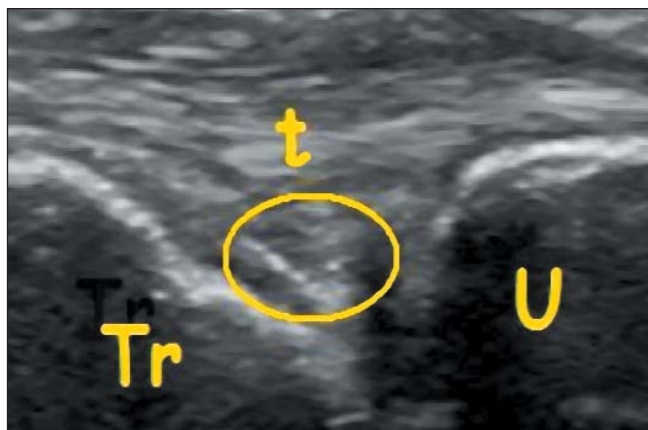


Рис. 1. Сонограмма треугольного ФХК (дистальный отдел). Гиперэхогенные депозиты (кальцификаты) в структуре ФХК: «пунктирные» включения и линейные депозиты (круг). t — сухожилие локтевого разгибателя запястья; U — локтевая кость; Tr — трехгранная кость

Острые приступы артрита, в том числе I плюснефалангового сустава, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), высокий уровень урикемии по данным анамнеза, эффективность аллопуринола (отсутствие приступов артрита, нормоурикемия на фоне лечения) не позволили исключить диагноз подагры, в связи с чем повторно была проведена диагностическая пункция коленного сустава. При исследовании синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии выявлено большое количество кристаллов моноурата натрия, что позволило подтвердить диагноз подагры.

Диагноз: ПФА. Подагра, хроническое течение, бестофусная форма, хронический артрит. ОА, генерализованная форма, двусторонний гонартроз 3 стадии по Kellgren, двусторонний коксартроз 2 стадии по Kellgren, спондилоартроз.

Назначена следующая терапия: с целью коррекции гиперурикемии при подагре продолжено лечение аллопуринолом в дозе 200 мг/сут; в качестве основной терапии, направленной на купирование артрита, ассоциированного с ПФА, назначен МТ 7,5 мг в неделю, доза которого была постепенно увеличена до 15 мг в неделю, и НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут).

При динамическом осмотре и обследовании в сентябре 2011 г. отмечены уменьшение боли по ВАШ, числа болезненных и припухших суставов, снижение уровня hsCRP, индекса DAS 44 (см. таблицу); при ходьбе вспомогательными средствами не пользуется.

Обсуждение. Диагностика подагры и ПФА нередко вызывает затруднения. Так, мимикрия и пересечение клинических симптомов у больных ПФА не позволяют установить правильный диагноз только на основании клинической картины заболевания. В частности, среди ведущих клинических признаков ПФА наибольшей чувствительностью характеризуется острый приступ артрита коленных суставов — она составляет всего 0,5 (ДИ 0,28; 0,72) [5]. При подагре, для которой патогномонично острое развитие артрита с сильной болью, отеком, гиперемией, достигающими максимума в течение 6–12 ч, и последующей ремиссией в течение 2 нед, высокая чувствительность этого симптомокомплекса (0,98; 95% CI 0,95; 1,02) сочетается с очень низкой его специфичностью [0,23 (0,10–0,35)] [1]. Кроме того, ПФА может часто сочетаться как с подагрой, так и с другими ревматическими

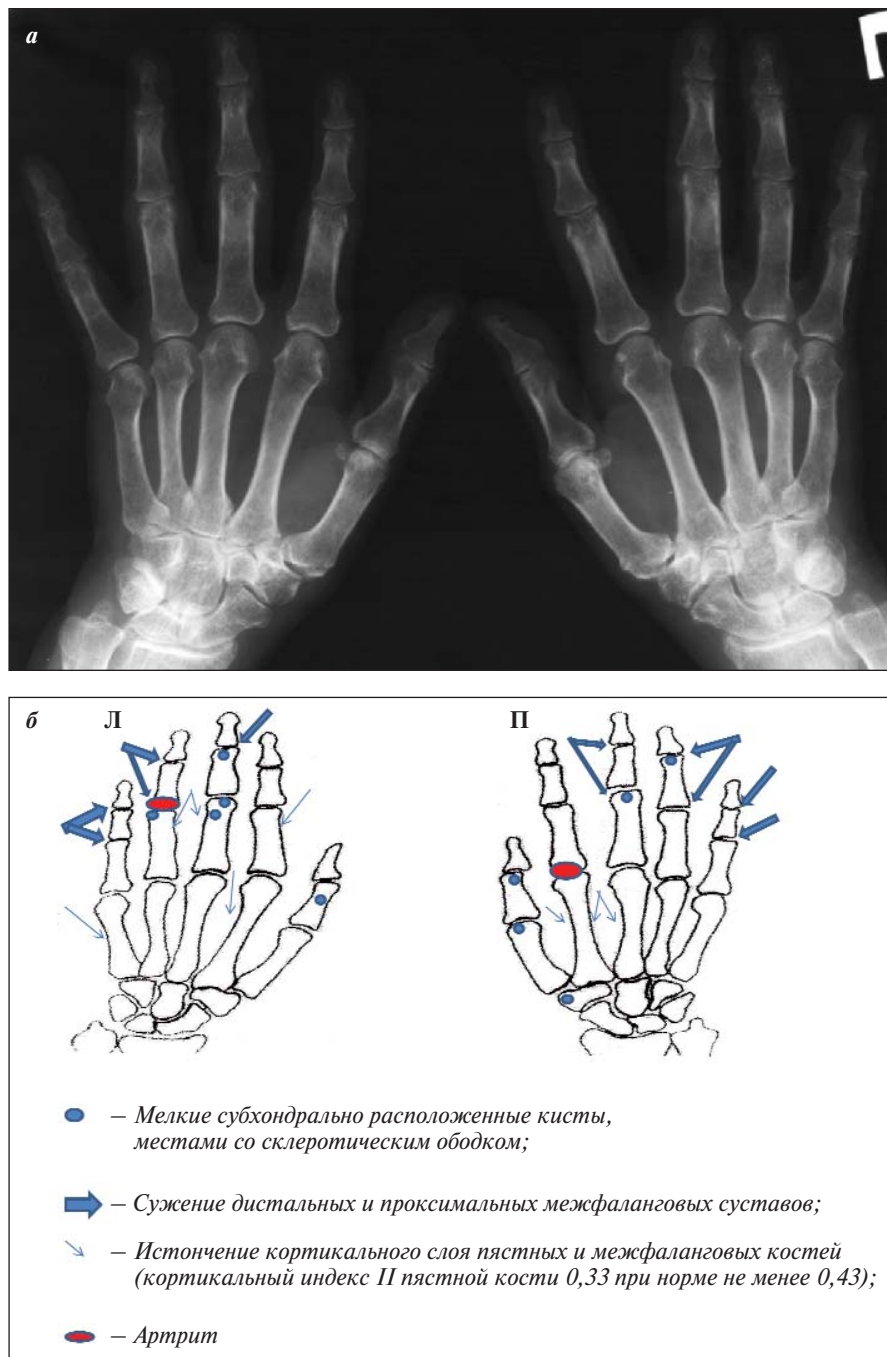


Рис. 2. Рентгенограмма (а) и схематическое изображение (б) поражения кистей больной А.

заболеваниями, что еще больше затрудняет установление правильного диагноза [6–9].

На факт неоправданно поздней диагностики подагры еще 10 лет назад обратила внимание акад. В.А. Насонова. Было показано, что в среднем диагноз подагры ставят только через 7–8 лет после дебюта заболевания [10]. Наши собственные данные, основанные на ретроспективном анализе 340 больных подагрой, впервые обратившихся в НИИР РАМН, едва ли более оптимистичны: оказалось, что подагру диагностировали в среднем через 5,4 года после первого приступа артрита. Одной из причин поздней диагностики, по нашим данным, являются вра-

чебные ошибки, прежде всего вследствие незнания общепринятых рекомендаций, диагностических и классификационных критериев ревматических заболеваний или пренебрежения ими [10].

Действительно, в типичных случаях, как у нашей больной, подагра может быть своевременно заподозрена даже при недоступности «золотого стандарта» диагностики заболевания – выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах с помощью поляризационной микроскопии [11]. Длительное отсутствие приступов артрита, нормализация сыровоточного уровня МК при терапии аллопуринолом косвенно подтверждают это предположение, хотя вопрос о наличии у больной подагры был окончательно решен только после выявления кристаллов моноурата натрия при поляризационной микроскопии. Не должно вводить в заблуждение и то, что кристаллы моноурата натрия были выявлены только при повторном исследовании синовиальной жидкости: у больных, которые уже получали терапию антигиперурикемическими препаратами и у которых имеется нормоурикемия, количество кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости может быть небольшим, что уменьшает вероятность их выявления [12].

Не менее трудной была диагностика ПФА у нашей пациентки. Основные сложности возникли из-за полиморфизма клинических проявлений ПФА и «симулирования» РА. Действительно, формальный повод для диагностики РА был: наличие стойких (более 6 нед) симметричных артритов суставов кистей и голеностопных суставов в сочетании с повышением уровня СРБ и СОЭ (5 баллов по современным классификационным критериям РА [13]) предполагало включение заболевания по

крайней мере в диагностический поиск. В то же время нормальный уровень РФ и АЦЦП в сыворотке крови, поражение небольшого числа суставов (олигоартрит), отсутствие эрозивных изменений по данным рентгенографии кистей и стоп за 10 лет болезни позволяли подвергнуть диагноз РА сомнению. Подобное течение артрита характерно и для псевдоревматоидной формы (по классификации McCarty) ПФА [14]. Однако в отличие от РА при ПФА, помимо описанных выше особенностей (нормальный сыровоточный уровень АЦЦП и РФ, отсутствие характерной для РА рентгенологической картины, олигоартрикулярное поражение суставов), в случае хронического течения

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

могут отмечаться «вспышки» артрита, чередующиеся с периодами стихания воспаления, что мы наблюдали у нашей больной. Следует отметить, что сочетание РА и подагры встречается очень редко и может быть обусловлено ингибированием кристаллообразования ревматоидной синовиальной жидкостью [4].

Однако решающую роль в верификации диагноза сыграли результаты лабораторной и инструментальной диагностики. Сочетание двух основных признаков ПФА (выявление при поляризационной микроскопии кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости и типичные признаки хондрокальциноза по результатам рентгенологического исследования и УЗИ суставов) позволило окончательно утвердиться в наличии у больной ПФА. При этом даже при отсутствии рентгенологических признаков хондрокальциноза (что может быть обусловлено низким разрешением рентгенографии в отношении выявления небольших депозитов кристаллов) или обширных разрушений хряща не исключается диагноз ПФА. В этом случае больше информативно УЗИ, использование которого для выявления депозитов кристаллов ПФА рекомендовано экспертным комитетом EULAR; более того, есть данные, что чувствительность и специфичность этого метода превышают таковые рентгенографии [5]. Можно предположить, что причиной поражения тазобедренных суставов у нашей больной также явилось микрокристаллическое воспаление, особенно учитывая наличие признаков хондрокальциноза по данным УЗИ и рентгенографического исследования (см. рис. 1, 2). При этом и рентгенологические, и клинические признаки хондрокальциноза тазобедренных суставов при ПФА встречаются достаточно часто – соответственно в 16 и 18% случаев.

Другой вопрос, требующий обсуждения, – выбор противовоспалительной терапии. Решающее значение в этом случае может иметь клиническая форма заболевания. При наличии ОА с кристаллами ПФА EULAR рекомендует проводить то же лечение, что и при ОА. Однако рекомендации по лечению ОА основываются только на мнении экспертов и не подтверждены результатами исследований, что затрудняет их автоматический перенос на больных ПФА. Так, при ПФА внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, рекомендуемых для лечения ОА, нередко приводит к обострению артрита [15, 16]. При острых приступах артрита возможно назначение НПВП, колхицина, глюкокортикоидов (ГК), а при хроническом артрите – также гидроксихлорохина и МТ [17]. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют подтвердить преимущества какого-либо метода терапии перед другими [17].



Рис. 3. Рентгенограмма таза больной А. Хондрокальциноз левого тазобедренного сустава (стрелка)

Динамика клинических и лабораторных показателей у больной А. до и через 3 мес лечения

Показатели	До лечения	Через 3 мес лечения
Боль по ВАШ, мм	80	20
Число болезненных суставов	6	1
Число припухших суставов	3	1
hsCRP, мг/л	15	9,6
DAS 44	3,22	2,13

В недавно проведенном в Швейцарии исследовании у 5 пациентов с тяжелым течением ПФА, рефрактерных к НПВП и ГК, получавших низкие дозы МТ (5–20 мг/нед), клинический ответ (заметное улучшение) наступал в среднем через 7,4 нед; наблюдалось значительное снижение интенсивности боли, припухлости и болезненности суставов ($p < 0,0001$), а также частоты приступов; у 3 пациентов выявлено уменьшение биомаркеров воспаления [18]. В то же время другое исследование, посвященное изучению эффективности МТ у больных с ПФА по сравнению с плацебо, не обнаружило заметных преимуществ применения МТ в первой группе по сравнению с группой контроля, клинический эффект (оценивали ВАШ боли, уровень DAS 44, количество приступов до и после лечения) был минимален в обеих группах, однако побочных эффектов в группе МТ было больше [19].

В нашем случае назначение МТ позволило добиться позитивных результатов, несмотря на недостаточную эффективность предшествующего применения ГК и НПВП (см. таблицу).

Безусловно, невозможно создать оптимальный алгоритм диагностики ревматических заболеваний, который позволил бы ставить абсолютно достоверный диагноз в ка-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

ждом случае. Но хотелось бы подчеркнуть необходимость более тщательной дифференциальной диагностики сходных по клинической картине заболеваний, максимального использования всех доступных методов исследований с учетом критериев ревматических заболеваний, современных

рекомендаций, при этом не стоит полагаться лишь на собственное (порой ошибочное) мнение.

Благодарим профессора Я.А. Сигидина за регулярную помощь при разборах больных с псевдоревматоидной формой ПФА, а также сочетанием РА и ПФА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1301–11.
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Ильиных Е.В. и др. Особенности подагры у женщин. *Тер арх* 2005;4(11):7–13.
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). *Тер арх* 2011;83(5):57–61.
- Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования. *РМЖ* 2004;12(6):399–403.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563–70.
- Yoo Y., Seo Y.J., Huh M. et al. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):553–5.
- Rodriguez M.A., Paul H., Abadi I. et al. Multiple microcrystal deposition disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(3):498–502.
- Resnick D., Williams G., Weisman M.H. et al. Rheumatoid arthritis and pseudo-rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Radiology* 1981;140(3):615–21.
- Caramaschi P., Biasi D., Carletto A. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease and primary hyperparathyroidism associated with rheumatoid arthritis: description of 3 cases. *Clin Exp Rheum* 2000;18(1):110.
- Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.Я. и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. *Клин геронтол* 2004;6:12–7.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum* 1977;20:895–900.
- Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1056–8.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.O. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
- McCarty D.J. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease – 1975. *Artr Rheum* 1976;19(Suppl.):275–86.
- Puttick M.P., Wade J.P., Chalmers A. et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995;22(7):1311–4.
- Kroesen S., Schmid W., Theiler R. Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc). *Clin Rheum* 2000;19(2):147–9.
- Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis* 2011;70:571–5.
- Chollet-Janin A., Finckh A., Dudler J. et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthr Rheum* 2007;56(2):688–92.
- Finckh A., Mc Carthy G., Van Linthoudt D. et al. Efficacy of methotrexate in the management of chronic calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) arthropathy: an interim analysis of a randomized controlled trial [2010] [SAT0366].