

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС,
м. Київ

МІКРОКРИСТАЛІЧНІ АРТРОПАТІЇ: ПИТАННЯ Й ПРОБЛЕМИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Резюме

В оглядовій статті представлено основні відомості про кристал-індуковані артрити та їх диференціальні відмінності. До мікрокристалічних артритів належать подагра (запалення, пов'язане з відкладанням кристалів моноурату натрію), хвороба відкладання кристалів пірофосфату кальцію – пірофосфатна артропатія та хвороба відкладання основних фосфатів кальцію. Відкладання та депонування кристалів у суглобових тканинах призводить до розвитку запалення імунного характеру. Описані основні клінічні симптоми кристал-індукованих артропатій. Суттєве значення в диференційній діагностиці мікрокристалічних артропатій належить визначенню кристалів моноурату натрію й пірофосфату кальцію в синовіальній рідині методом поляризаційної мікроскопії. Найчастішою локалізацією депонування кристалів пірофосфату кальцію є променезап'ястковий і колінний суглоби, дрібні суглоби кистей (зона зап'ястка). При гострому нападі подагри найчастіше уражаються плеснофаланговий суглоб I пальця ступні та суглоби склепіння ступні. Хвороба депонування основних фосфатів кальцію асоціюється з ураженням плечового суглоба. Хронічна подагра характеризується рецидивуючим перебігом і формуванням тофусів, що призводить до руйнування суглобів. Хронічні форми пірофосфатної артропатії часто імітують остеоартрит. Правильна диференціальна діагностика та правильне встановлення діагнозу мікрокристалічних артритів дозволить призначити раціональну терапію й уникнути руйнівної дії кристалів на суглобові тканини.

Ключові слова

Мікрокристалічні артропатії, подагра, пірофосфатна артропатія, хвороба відкладання основних фосфатів кальцію, клінічні ознаки, диференціальна діагностика.

Мікрокристалічні артропатії (або кристал-індуковані артрити) — симптомокомплекс, зумовлений відкладенням різних солей у суглобах або навколосуглобових тканинах, а в деяких випадках, наприклад при подагрі, а також за відсутності відповідного лікування і в тканинах інших органів. До мікрокристалічних артритів належать **подагра** (запалення, що пов'язане з відкладанням кристалів моноурату натрію — МУН), **хвороба відкладання кристалів пірофосфату кальцію** — пірофосфатна артропатія (ПФА) та **хвороба відкладання основних фосфатів кальцію** (ОФК). «Кристали ОФК» — це узагальнюючий термін для опису кількох видів фосфатів кальцію, у тому числі карбонатапатиту, гідроксиapatиту, три- й октакальцієвих фосфатів, кристалів вітлокіту магнію [15].

Подагра — системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається через запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією, яка зумовлена зовнішньосередовищними і/або генетичними чинни-

ками [2]. Поширеність подагри сягає 1,2% серед дорослого населення Європи. Рівень захворюваності збільшується з віком: до 7% чоловіків віком старше від 65 років і до 3% жінок віком старше від 85 років мають цей діагноз. Персистуюче перевищення сироватковим рівнем сечової кислоти сатураційного порогу (близько 404 мкмоль/л) призводить до накопичення та відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) у тканинах. Початковий період захворювання супроводжується асимптомною гіперурикемією та відкладенням кристалів МУН на поверхні суглобового хряща й у м'яких тканинах навколо суглоба. Подагра маніфестує гострим нападом надболюючого синовіїту в результаті поширення кристалів МУН у порожнину суглоба, де вони формують кристалічні депозити [2, 6].

Численний опис у літературі дозволив сформулювати погляд на класичний подагричний артрит як на гострий напад, що раптово починається, як правило, уночі або під ранок, із болюючого ураження плеснофалангового суглоба I пальця стопи (I ПлФС). Такі клінічні симптоми, як почер-

© І.Ю. Головач

воніння і припухлість суглоба, які разом із болем досягають свого піку в перші 12 год артриту, є важливими діагностичними ознаками гострої подагри [2]. Артрит I плеснофалангового суглоба не є ознакою виключно подагри, втім наявність таких типових ознак, як виражені гіперемія й припухлість, що поєднуються з гострою й виразною хворобливістю, вказує саме на подагричний артрит. Зазвичай вдається виявити наявність провокуючих чинників, які добре відомі: приймання алкоголю, рясне споживання м'яса й жирної їжі, відвідування лазні (гіповолемія), операції чи мікротравми, що пов'язані з тривалими навантаженнями на стопу або, навпаки, вимушеним положенням (перельоти в літаку, перебування за кермом тощо), носіння незручного взуття з тривалим стисненням дрібних суглобів стопи й мікротравматизацією. Поєднання артриту з підвищеним рівнем у крові сечової кислоти (гіперурикемією) полегшує діагностику. За відсутності адекватного лікування, приймання уратзнижуючих препаратів, покликаних знизити рівень сечової кислоти, при наступних гострих нападах у патологічний процес можуть залучатися й інші суглоби впритул до поліартикулярного ураження.

Гострий напад подагри регресує (буває й асимптомно) впродовж 7-14 днів, далі настає міжнападний період без жодних скарг. Водночас при дії провокуючих чинників подібні гострі напади можуть виникати знову й знову, тривалість періодів між нападами скорочується, й подагра переходить у фазу хронічної. Власне, у перебігу подагри виділяють три періоди: гострий подагричний артрит, період між нападами й інтермітуючий подагричний артрит, а також хронічну подагру, що за відсутності лікування незмінно переходить у стадію хронічної тофусної подагри.

Хронічна подагра діагностується за умов розвитку стійкого ураження суглобів, що зазвичай проявляється оліго- або поліартритом, на тлі якого продовжують виникати гострі спалахи класичного подагричного артриту. За хронічний артрит при подагрі приймаються запальні явища в суглобах, які тривають понад 3 місяці. При хронічному артриті до процесу залучаються не тільки суглоби нижніх, але й верхніх кінцівок. У разі формування тофусів діагноз стає практично очевидним.

Тофуси є депозитами кристалів моноурату натрію та здатні досягати різних розмірів, іноді масивних. Відкладення моноурату натрію в тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур [18]. Улюбленими органами-мішенями є структури суглоба й насамперед хрящ і субхондральна кістка, а також нирки, шкіра, вушні мушлі, суглобові сумки та місця кріплення

сухожилків. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається з кристалів моноурату натрію, білків і мукополісахаридів; відкладення кристалів оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом і фібробластами.

Наявність тофусів є облігатним процесом для подагри. У суглобах вони можуть виявлятися вже після першого епізоду артриту. Видимі депозити кристалів моноурату натрію (як правило, підшкірні) є атрибутом хронічного перебігу хвороби, хоча швидкість їх формування є варіабельною: це може статись як через 2 міс., так і через 25 років після початку хвороби. Підшкірні тофуси зазвичай локалізуються в ділянці пальців кистей і стоп, колінних суглобів, на ліктях і вушних мушлях, але можуть утворюватися практично на будь-яких ділянках тіла й у внутрішніх органах. У літературі описані казуїстичні випадки відкладання уратних депозитів у стінці шлунка [7], тканинах нирки, у міокарді й клапанах серця, а також у хребті, що призводить до повної деструкції хребців і розвитку неврологічної симптоматики, яка загрожує життю [5].

Новітні класифікаційні критерії подагри, запропоновані Американською колегією ревматологів та Європейською протиревматичною лігою (2015), наведені в табл. 1. Діагностують подагру в пацієнта при 8 з максимально можливих 23 балів.

Хотілося б підкреслити, що діагноз подагри є правомірним і без виявлення кристалів моноурату натрію, проте ймовірність помилки в цьому випадку залишається досить високою [6]. Звісно ж, адекватним рішенням є введення в стандарти ревматології обстеження синовіальної рідини на кристали. Останнє має перевагу над різними оціночними шкалами. Зокрема й тому, що виявлення в синовіальній рідині кристалів і забарвлення їх за Грамом є практично єдиними показниками, які мають реальне діагностичне значення [2, 7].

Хвороба депонування кристалів пірофосфату кальцію (або пірофосфатна артропатія — ПФА) — захворювання, яке є результатом утворення й депонування кристалів пірофосфату кальцію (ПФК) у суглобах і розвитку у зв'язку з цим запалення імунного характеру [1]. Три інноваційних для свого часу методи сприяли відкриттю ПФА: завдяки рентгенографії був описаний феномен хондрокальцинозу, впровадження поляризаційної мікроскопії дозволило ідентифікувати неуратні кристали в синовіальній рідині, а рентгенівська дифракція розпізнала ці кристали як кристали пірофосфату кальцію дигідрату ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Питання про поширеність пірофосфатної артропатії є достатньо умовним, оскільки хвороба може маскуватися

Таблиця 1. Класифікаційні критерії подагри ACR/EULAR (2015)

Критерії	Категорії	Бали
Крок 1. Критерій включення (наведені нижче критерії застосовуються тільки до тих пацієнтів, в яких він наявний)	Є принаймні один епізод набрякlostі, болю або підвищеної чутливості в периферичному суглобі або бурсі	
Крок 2. Достатній критерій (якщо виявлено, можна класифікувати стан як подагру без використання наведених нижче критеріїв)	Наявність кристалів моноурату натрію в ураженому суглобі або бурсі чи тофусі	
Крок 3. Критерії (використовуються, якщо достатній критерій не виявлений)	Гомілковоступеневий суглоб або суглоби середньої частини ступні (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту без I плеснофалангового суглоба — I ПлФС)	1
Клінічні		
Епізод(и) типових симптомів із залученням суглоба/бурси	Залучення I ПлФС (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту)	
<i>Особливості симптомів епізоду:</i>		
• еритема над ураженим суглобом (повідомлено пацієнтом або зафіксовано лікарем);	Одна характеристика	1
• неможливість терпіти дотик і тиск на уражений суглоб;	Дві характеристики	2
• сильний біль під час ходьби чи неможливість використовувати уражений суглоб.	Три характеристики	3
<i>Часова характеристика епізоду.</i>		
<i>Наявність ≥ 2 ознак, незалежно від протизапальної терапії:</i>	Один типовий епізод	1
• розвиток максимального болю впродовж <24 годин;	Типові епізоди, що повторюються	2
• зникнення симптомів упродовж ≤ 14 днів;		
• повна регресія симптомів (до висхідного рівня) між епізодами.		
<i>Тофуси, які виявляються клінічно:</i>		
вузол із наявністю виділень або крейдоподібний під прозорою шкірою з розміщеною вище васкуляризацією, що локалізується в типових місцях: суглоби, вуха, бурса ліктьового відростка, подушечки пальців, сухожилля (наприклад, ахілове)	Наявні	4
Лабораторні		
<i>Сироватковий рівень сечової кислоти (вимірювання уриказним методом).</i>	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л)	-4
В ідеалі аналіз повинен бути виконаний у період, коли пацієнт не отримувал уратзнижуючої терапії і після 4 тижнів від початку епізоду (тобто під час міжпападного періоду). Вибирається найвищий показник незалежно від часу проведення дослідження	6-8 мг/дл (0,36-0,48 ммоль/л)	2
	8-10 мг/дл (0,48-0,60 ммоль/л)	3
	≥ 10 мг/дл ($\geq 0,60$ ммоль/л)	4
<i>Аналіз синовіальної рідини, отриманої з ураженого суглоба чи сумки</i>	Кристали моноурату натрію не виявлені	-2
Методи візуалізації		
Візуальні ознаки депозитів уратів в ураженому суглобі чи бурсі:		
• <i>ультразвукова ознака подвійного контуру або демонстрація уратних депозитів за допомогою двоенергетичної комп'ютерної томографії;</i>	Наявні (за будь-яким методом)	4
• <i>візуальні ознаки зумовленого подагрю пошкодження суглоба за даними звичайної рентгенографії кистей або стоп: демонстрація принаймні однієї ерозії (ерозія визначена як кортикальний дефект зі склеротичною облямівкою і нависаючими краями, виключаючи дистальні міжфалангові суглоби, й ознака «крила чайки»).</i>	Наявні	4

Примітка: ПлФС — плеснофаланговий суглоб.

під остеоартрит, подагру, ревматоїдний артрит, проявлятися як недиференційований хронічний артрит, що утруднює її діагностику. Крім «маскування», складність діагностики пірофосфатної артропатії, або хвороби депонування кристалів пірофосфату кальцію, можна пояснити низькою чутливістю та специфічністю променевих методів щодо виявлення хондрокальцинозу (ХК), передусім рентгенологічних, а також складністю виявлення кристалів пірофосфату кальцію, що є вирішальним чинником у діагностиці захворювання [3, 20]. Проте є доведеним і те, що в 7-10% хворих, старших за 60 років, при рентгенологічному дослідженні виявляється один із проявів пірофосфатної артропатії — хондрокальциноз [10]. Ще одним важливим чинником гіподіагностики ПФА в реальній клінічній практиці є недостатня обізнаність лікарів із симптомами цього захворювання та неефективний диференційний діагноз.

ПФА — варіант ектопічної кальцифікації гіалінового та фіброзного хряща (міжхребцевого

диска, лобкового симфізу, місць прикріплення сухожилля до кістки) із розвитком запалення. Захворювання може виникати в молодому віці (3-4 десятиліття життя) у випадках спадкової (сімейної) та метаболічної форм (при гемохроматозі, гіперпаратиреозі, гіпомагніємії, гіпофосфатазії тощо), а також дебютувати після 55 років, що є властивим для ідіопатичної форми ПФА [11]. Для ПФА характерним є також ураження практично всіх суглобів, однак найчастіше до процесу долучаються колінний і променезап'ястковий суглоби. Клінічні прояви ПФА різноманітні. Класичним варіантом ПФА є розвиток гострого артрити, найчастіше моноартриту, що характеризується раптовим розвитком із піком болювих відчуттів і запальних реакцій упродовж 24-48 годин із подальшим регресом симптомів протягом 3-5 днів. Гострий моноартрит за перебігом надзвичайно нагадує подагру, саме тому гострий напад пірофосфатної артропатії часто називають псевдоподагрю. Утім він викликається зовсім іншими кристалами — кристалами

пірофосфату кальцію — та уражає інші групи суглобів, що менш властиво для подагричного нападу. Необхідно підкреслити надзвичайно виражений запальний компонент нападу ПФА. Як і при подагрі, напади можуть регресувати самостійно. Напади ПФА часто виникають на тлі гострих інфекційних захворювань (загострення серцево-судинної патології, гострий інфаркт міокарда, травма, хірургічні втручання, ГРВІ тощо). Можна відзначити й сезонність — напади вірогідно частіше виникають навесні. При повторних атаках уражається той самий суглоб, з якого й почалося захворювання [1]. Можливий також розвиток так званих малих нападів (*petit attack*), коли раптово виникає гострий біль у суглобі без напухання, біль триває, як правило, 2-3 години й самостійно регресує без залишкових явищ. Гострі синовіїти, пов'язані з відкладенням кристалів пірофосфату кальцію, на думку експертів, — одна з найчастіших причин гострих моноартритів у літніх пацієнтів [12]. Основною локалізацією депонування кристалів пірофосфату кальцію є променезап'ястковий і колінний суглоби, дрібні суглоби кистей (зона зап'ястка), ліктьові, рідше — плечові, гомілково-воступеневі, кульшові суглоби.

ПФА нагадує подагру ще й тому, що для цієї артропатії, як і для подагри, властивим є безсимптомний перебіг, який характеризується наявністю хондрокальцинозу за відсутності клінічних проявів. Як і гіперурикемія тривалий час може бути асимптомною, так і депонування кристалів пірофосфату кальцію може перебігати без клінічних симптомів. Ураження суглобів зазвичай виявляється випадково під час рентгенологічних досліджень, виконаних із різних причин (травми, планове обстеження тощо). Однак травма, хірургічне втручання, загострення хронічних хвороб можуть стимулювати клінічну маніфестацію ПФА — гострий моноартрит.

Хронічний варіант перебігу ПФА нагадує остеоартрит і часто позначається як псевдоостеоартрит. Цей варіант спостерігається майже в половині хворих на ПФА. Диференціальні відмінності між ПФА та остеоартритом (ОА) вкрай невиразні. Зокрема, вважається, що відмінності стосуються типу уражених суглобів і вираженості запальних реакцій. По-перше, при ПФА, на відміну від первинного ОА, можуть уражатися плечові, ліктьові, променезап'ясткові. І для ОА, і для ПФА типовим є ураження колінного суглоба, однак при ПФА відзначається вкрай висока «вираженість» патологічного компонента й істотна вираженість запалення, в тому числі й поєднання з гострими нападами за типом подагричних. Під час лабораторного обстеження виявляються різко підвищені рівні

С-реактивного білка, фібриногену, ШОЕ, може виявлятися ревматоїдний фактор у низькому титрі. При ОА запальний компонент зазвичай проявляється помірно, триває довго й не зникає самостійно. Й ОА, і ПФА частіше розвиваються в літніх пацієнтів, що ускладнює виділення якихось принципових клінічних відмінностей [3].

Основна локалізація відкладання депозитів кристалів пірофосфату кальцію — меніски колінних суглобів. Останні відіграють життєво важливу роль у передачі навантаження, амортизації й стабільності суглоба. Дегенерація та кальцифікація менісків — ключові особливості ОА колінних суглобів. З'являється все більше даних про те, що меніски колінних суглобів не залишаються пасивними в процесі розвитку ОА. Кальцифікація менісків наростає з віком і корелює з ураженням хряща в осіб без симптомів артриту в анамнезі. Висловлюється припущення про те, що кальцифікація менісків і хрестоподібних зв'язок із провокацією запалення й втратою/порушенням стабілізуючої функції може первинно ініціювати ОА колінних суглобів [8].

Верифікація діагнозу проводиться з урахуванням виявлення кристалів пірофосфату кальцію в синовіальній рідині при поляризаційній мікроскопії і/або характерної рентгенологічної картини: хондрокальциноз менісків і суглобового хряща. Діагностичні критерії ПФА [20] наведені в табл. 2.

Під час визначення кристалів пірофосфату кальцію дигідрату методом поляризаційної мікроскопії можуть виникати деякі складнощі. Так, кристали пірофосфату кальцію мають слабе променезаломлення, що ускладнює їх візуалізацію. Неодмінною умовою візуалізації кристалів пірофосфату кальцію є їх досить висока концентрація в синовіальній рідині. Низька концентрація кристалів ПФК може призвести

Таблиця 2. Діагностичні критерії пірофосфатної артропатії

КРИТЕРІЇ	
1	Виявлення характерних кристалів пірофосфату кальцію дигідрату в тканинах або синовіальній рідині за допомогою поляризаційної мікроскопії чи методом рентгенівської дифракції
2А	Виявлення моно- чи триклинних кристалів, що не мають або ж мають слабку позитивну подвійну заломлюваність променя при поляризаційній мікроскопії з використанням компенсатора
2В	Наявність типового хондрокальцинозу на рентгенограмах
3А	Гострий артрит, особливо колінних або інших крупних суглобів
3В	Хронічний артрит, особливо з утягненням колінних, кульшових, променезап'ясткових, п'ясткових, ліктьових, плечових, п'ястково-фалангових суглобів, перебіг якого супроводжують гострі напади
<p><i>Вірогідний діагноз: критерій 1 або 2А+2В</i> <i>Ймовірний діагноз: критерій 2А або 2В</i> <i>Ознаки 3А і 3В мають насторожувати лікаря щодо можливої ПФА</i></p>	

до негативного результату. Поріг концентрації для надійної ідентифікації кристалів поляризаційною мікроскопією становить 10-100 мкг/мл. Окрім того, результат залежить і від досвіду дослідника [1].

Другою ознакою, обов'язковою для вірогідного діагнозу, є рентгенологічний феномен, так званий хондрокальциноз. Він діагностується на підставі виявлення типових кальцифікатів у ділянках гіалінового та фіброзного хрящів під час рентгенологічного дослідження суглобів. Найчастіше хондрокальциноз діагностується під час рентгенографії колінних, променезап'ясткових суглобів і ділянки таза.

Ультразвукові критерії верифікації депозитів пірофосфату кальцію є такими:

- тонкі гіперехогенні стрічки, паралельні поверхні гіалінового хряща, аналогічні рентгенологічному феномену хондрокальцинозу;
- пунктирні депозити (плямисті структури), що складаються з декількох дрібних гіперехогенних плям (найпоширенішими є в трикутних фіброзно-хрящових комплексах і сухожиллях);
- гомогенні гіперехогенні вузлові або округлі депозити, частіше рухливі (локалізовані в бурсах або суглобових загортах).

Кристали пірофосфату кальцію, як правило, представлені «іскривними» включеннями, при цьому задня акустична тінь з'являється тільки тоді, коли їхній діаметр >10 мм. Навпаки, гіпоехогенні депозити мають задню акустичну «доріжку» навіть у ранній стадії (діаметр 2-3 мм), вони асоційовані з кристалами іншої природи (можливо, основними кристалами кальцію) [13].

Таким чином, часте рецидивування гострого артриту в пацієнтів з ОА, гострий моноартрит із вираженими запальними симптомами, перебіг суглобового синдрому з вираженими запальними змінами, виявлення під час рентгенологічного дослідження хондрокальцинозу уражених суглобів, залучення в процес суглобів, які не витримують навантаження, зв'язок із пусковим чинником, яким найчастіше є травма та ішемія, є приводом до проведення диференційно-діагностичних заходів для виявлення ПФА [11] включно з методом поляризаційної мікроскопії. При цьому діагноз подагри не виключає наявності хвороби депонування кристалів пірофосфату кальцію. Своєчасна діагностика ПФА дозволить попередити прогресування деструкції хряща, пов'язаної з кальцифікацією.

Кристали основних фосфатів кальцію (ОФК) та їх депонування патогенетично пов'язані з ОА, кальцинуючим тендинітом, гострим кристалічним артритом й атеросклерозом. Також ці кристали виявляються в синовіальній рідині при важкому деструктивному ОА та асептичному

некрозі голівки стегнової кістки набагато частіше, ніж кристали пірофосфату кальцію [4]. Так, феномен мінералізації хряща спостерігається в 92% випадків у хворих на ОА в пізніх стадіях і в усіх хворих з асептичним некрозом. Кристали кальцію визначаються в синовіальній рідині в 65% випадків гонартрозу [17], вони з високою частотою виявляються в гіаліновому хрящі при ОА, а також у 100% пацієнтів у суглобовому хрящі під час проведення операції тотального ендопротезування [9, 14]. Останнім часом з'явилися дані досліджень про те, що кристали основних фосфатів кальцію виступають не тільки «мовчазними» свідками суглобових подій, але й беруть активну участь у патогенезі ОА [19].

Найкращою ілюстрацією потенційно деструктивного характеру кристалів ОФК є синдром Мілуокі (Milwaukee) — важке дегенеративне ураження великих суглобів, зазвичай плечових, зумовлене відкладенням кристалів ОФК. Ця патологія нерідко описувалася під іншими назвами: «сенільна деструктивна артропатія», «артропатія з розривом сухожилля обертальної манжети плеча» тощо. У синовіальній рідині таких пацієнтів виявляються численні скупчення кристалів апатиту, які, на думку D.J. McCarty, є причиною цієї патології [16]. Синдром Milwaukee частіше розвивається в жінок віком від 70 років і старше та характеризується болем, напуханням і прогресуючим порушенням функції суглоба. Біль зазвичай посилюється в нічний час і при навантаженні на суглоб. Відзначається виражене напухання суглоба, зумовлене випотом, що поширюється при ураженні плечового суглоба в піддельтоподібний простір, а також нестабільність суглоба. Деструктивні зміни зачіпають усі суглобові структури: періартикулярні тканини, зв'язки, хрящ, кістку. Ураження буває двостороннім; окрім плечового суглоба, аналогічні зміни описувалися в інших великих суглобах, частіше в колінному й тазостегновому.

Найчастішою маніфестною формою ОФК-артропатії є гострий кальцифікуючий періартрит. Епізод гострого тендиніту може бути спровокований травматизацією сухожилля, фізичним навантаженням або будь-яким соматичним захворюванням, у результаті чого відбувається вихід кристалів із кальцинату в товщу сухожилля й навколишні тканини з розвитком бурхливої запальної реакції внаслідок фагоцитозу кристалів. При локалізації кальцинату в плечовому суглобі розвивається гострий тендиніт надостного м'яза, субакроміальний бурсит. Також може розвиватися періартрит ліктьового, променезап'ясткового та колінного суглобів [9].

Хронічні форми відкладення кристалів ОФК, як правило, асоціюються з ОА, формуючи особливий фенотип захворювання [19]. Клінічно де-

генерація суглобового хряща зумовлена відкладенням кальційвмісних кристалів і відрізняється від первинного ОА. Якби кристали були простим епіфеноменом дегенерації хряща, їх виявляли б у суглобах, які найчастіше уражаються при первинному ОА, тобто в колінних, тазостегнових, дрібних суглобах кистей. Але хвороба депонування кристалів ОФК, навпаки, частіше уражає нетипові для первинного ОА суглоби — плечові, променезап'ясткові, ліктьові. Наявність кристалів у суглобовій (випітній) рідині асоціюється з важкою дегенерацією суглобового хряща. Обговорюється питання про те, що є причиною, а що наслідком: відкладення кристалів або дегенерація хряща. Дослідження на тваринах підтверджують патогенну роль кристалів ОФК при ОА. Так, введення кристалів ОФК у колінні суглоби мишей індують синовіт, деградацію хрящової тканини та апоптоз хондроцитів. Точний механізм пошкодження суглобового хряща кальційвмісними кристалами не відомий, але окремі елементи патогенного впливу охоплюють кристал-індуковане підвищення експресії інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6, активацію остеокластогенезу, здатність індукувати матричні металопротеїнази, стимулювання синтезу простагландинів, активацію фібробластподібних синовіоцитів [19]. Доведено також і те, що саме фібробластподібні синовіоцити експресують гени, які провокують патологічну кальцифікацію.

Дуже часто кристали пірофосфату кальцію та основних фосфатів кальцію спостерігаються в хрящі одночасно. Різниця між ними в тому, що основні кристали кальцію, як правило, обов'язково виявляються при ОА, особливо в термінальних стадіях, часто утворюються й відкладаються в періартикулярних тканинах. Водночас кристали пірофосфату кальцію утворюються виключно у хрящі.

Крім того, кристали пірофосфату кальцію візуалізуються за допомогою світлового й поляризаційного мікроскопа, рентгенологічно і ультрасонографічно в хрящі. Основні кристали кальцію такими способами неможливо візуалізувати. Тому, якщо візуалізується кальцифікація хряща (самого хряща, а не періартикулярних тканин), можна з великою впевненістю вважати, що в пацієнта є хвороба депонування кристалів пірофосфату кальцію [1].

У певного відсотка випадків у хворих з ОА виявляються кристали пірофосфату кальцію без феномену хондрокальцинозу. І хоча відсутність хондрокальцинозу не виключає діагноз ПФА, складно діагностувати хворобу відкладання кристалів пірофосфату кальцію без виявлення власне депозитів в органі-мішені — хрящі. Більшість дослідників вважає, що діагноз ПФА необхідно встановлювати й таким хворим. Кристали пірофосфату кальцію, на відміну від основних кристалів кальцію, не є наслідком ОА! Виявлення навіть одного такого кристала в синовіальній рідині є діагностично значущим. Тому будь-яку синовіальну рідину, отриману із запаленого суглоба від пацієнта з недиференційованим діагнозом, особливо з колінних і променезап'ясткових суглобів літніх хворих, необхідно рутинно досліджувати на кристали пірофосфату кальцію й моноурату натрію.

У табл. 3 наведено диференціальні відмінності гострих мікрокристалічних нападів — подагричного артриту, гострого артриту, викликаного депонуванням кристалів пірофосфату кальцію та кристалів основних фосфатів кальцію.

Правильна диференціальна діагностика та правильне встановлення діагнозу мікрокристалічних артритів дозволить призначити раціональну терапію та уникнути руйнівної дії кристалів на суглобові тканини.

Таблиця 3. Клінічні особливості та диференціальні відмінності гострих мікрокристалічних нападів

Показники	Подагра (хвороба відкладання моноурату натрію)	Хвороба депозитів кристалів пірофосфату кальцію	Хвороба депонування основних фосфатів кальцію
Стать	Здебільшого чоловіки	Чоловіки й жінки	Жінки
Вік	Переважно старше від 40 років	Жінки, старші від 60 років	Різний вік, нерідко до 40 років
Найчастіша локалізація в разі гострих нападів	І плеснофаланговий суглоб	Колінний суглоб, променезап'ястковий суглоб, рідше — плечові, гомілковоступеневі, ліктьові, кульшові	Плечовий суглоб, а також ліктьовий і колінний, загалом найчастіше періартрити цих суглобів
Виразність запального компонента	Значно виражена	Значно виражена	Виражена
Тривалість запального процесу	Здебільшого 7-14 днів, із можливим самостійним зникненням	Пік запальних явищ 24-48 годин із подальшим зникненням через 3-5 днів; у разі малих нападів — зі зникненням через 3-5 годин	Повільний початок, повільний регрес упродовж кількох тижнів
Синовіальна рідина	Кристали уратів	Кристали пірофосфату кальцію	Кристали не візуалізуються
Рентгенографія	«Штаповані» ерозії-пробійники, «щурячі укуси»	Хондрокальциноз	Періартикулярні кальцинати

Список використаної літератури

1. Барскова В.Г. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии) / В.Г. Барскова // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 350-353.
2. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита / В.Г. Барскова // РМЖ. — 2011. — № 19 (10). — С. 614-617.
3. Барскова В.Г. Пирофосфатная артропатия — ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов / В.Г. Барскова, А.Е. Ильина, Л.А. Семенова, др. // Современная ревматология. — 2010. — № 2. — С. 5-11.
4. Дубиков А.И. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Перикеева, др. // Научно-практ. ревматология. — 2012. — № 5 (54). — С. 37-41.
5. Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре / М.С. Елисеев // РМЖ. — 2016. — № 24 (2). — С. 85-89.
6. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом / М.С. Елисеев, С.А. Владимиров // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 53 (4). — С. 375-378.
7. Насонова В.А. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных подагрой / В.А. Насонова, М.М. Захарова, В.Г. Барскова и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 76 (6). — С. 47-51.
8. Носков С.М. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия) / С.М. Носков, С.Д. Дыбин, В.В. Цурко // Лечащий врач. — 2013. — № 4. — С. 12-18.
9. Носкова Т.С. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечение / Т.С. Носкова, К.Ю. Широкова, Т.И. Бахтиярова, Н.С. Филимонова // Клиническая геронтология. — 2012. — № 18 (3-4). — С. 59-63.
10. Цурко В.В., Носков С.М. Остеоартроз с кристаллами пирофосфата кальция: клиника и лечение / В.В. Цурко, С.М. Носков // Лечебное дело. — 2014. — № 2. — С. 18-23.
11. Шостак Н.А. Пирофосфатная артропатия — подходы к диагностике / Н.А. Шостак // Медицинское обозрение. — 2015. — № 25. — С. 1518-1519.
12. Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy / M. Doherty // In: Hochberg M., ed. Rheumatology. Edinburgh: Mosby. — 2003. — P. 1937-50.
13. Falsetti P. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis / P. Falsetti, B. Frediani, C. Acciai et al. // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 2242-2250.
14. Fuerst M., Bertrand J., Lammers L. et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis / M. Fuerst, J. Bertrand, L. Lammers et al. // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60. — P. 2694-2703.
15. Liote F., Ea H.-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals / F. Liote, H.-K. Ea // Curr. Opin. Rheumatol. — 2014. — Vol. 26 (2). — P. 192-196.
16. McCarty D.J. Milwaukee shoulder — association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects / D.J. McCarty, P.B. Halverson, G.F. Carrera et al. // Arthritis Rheum. — 1981. — Vol. 24. — P. 464-473.
17. Nalbant S. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies / S. Nalbant, J.A. Martinez, T. Kitumnuaypong et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — Vol. 11. — P. 50-54.
18. Pascual E., Ordoñez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation (letter) / E. Pascual, S. Ordoñez // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57. — P. 255.
19. Stack J., McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets / J. Stack, G. McCarthy // Curr. Opin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 122-126.
20. Zhang W. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardin et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 563-570.

Надійшла до редакції 10.01.2017

MICROCRYSTALLINE ARTHROPATHY: ISSUES AND CHALLENGES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

I.Yu. Golovach

Abstract

The basic information about the crystal-induced arthritis and their differential differences are presented in a review article. Microcrystalline arthritis include gout (inflammation associated with the deposition of crystals of sodium urate), crystals of calcium pyrophosphate deposition disease — pyrophosphate arthropathy disease and deposits of basic calcium phosphate. The deposition of crystals in joint tissues leads to the development of immune inflammatory. The basic clinical symptoms of crystal-induced arthropathy are described. Significant value in the differential diagnosis of microcrystalline arthropathy belongs to determination of sodium urate and calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid by polarization microscopy. The favorite and most frequent localization of the deposit crystals of calcium pyrophosphate is a wrist and knee joints, as well as the small joints of the hands (wrist band). The metatarsophalangeal joint of the I-st and toe joints of the foot arch are affected most commonly in acute gout attack. The disease of deposits of basic calcium phosphate is associated with damage to the shoulder joint. Chronic gout is characterized by relapsing course and tophi formation that leads to the destruction of joints. Chronic forms of pyrophosphate arthropathy often mimic of osteoarthritis. Correct differential diagnostics and proper establishment of microcrystalline arthritis allows to assign of adequate therapy and avoid the destructive effects of crystals in the joint tissue.

Keywords: microcrystalline arthropathy, gout, pyrophosphate arthropathy, deposits of basic calcium phosphate disease, clinical features, differential diagnosis.