

**В.К. Казимирко**

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

**Ключевые слова:**

холестерин, моноурат натрия, пирофосфат кальция, основной фосфат кальция, оксалат кальция.

## РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА ЭНДОГЕННЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

*В работе приведена характеристика ревматических проявлений, вызываемых при ряде заболеваний внеклеточным накоплением в тканях микрокристаллов с индукцией хронического пролиферативного (продуктивного) гранулематозного воспаления.*

Воспаление и иммунитет направлены на «очистку» внутренней среды организма от чужеродного фактора или от поврежденного, измененного своего [8]. К местным причинам развития хронического пролиферативного гранулематозного воспаления относятся инородные тела, отложения солей в виде кристаллов, секвестры, костные осколки, паразиты, патогенные грибы и т.п. [1, 9, 10, 20]. К эндогенным кристаллическим веществам, нередко вызывающим воспаление в различных тканях организма, относятся микрокристаллы холестерина (ХС), урата натрия, дигидрата пирофосфата Са (ДПФК), основного фосфата Са (ОФК), оксалата Са, гемосидерина и др. Частицы минералов (несмотря на разницу в строении, химических и физических свойствах) вызывают одинаковую клиническую картину. Введенные в соединительную ткань (СТ), они поглощаются фагоцитами, которые в конце концов погибают. Освободившиеся кристаллы поглощаются уже другими фагоцитами, которых постигает такая же судьба [9, 10, 15]. В итоге активированные макрофаги через посредство цитокинов индуцируют пролиферативное воспаление, целью которого является изоляция кристаллов СТ. Образующиеся гранулемы (узелки, бугорки по Р. Вирхову), окружают минеральные частицы и непроницаемы для новых фагоцитов [4, 15, 20]. Таким образом, для возникновения гранулем раздражитель должен находиться в тканях в виде частиц, которые не подвергаются полной деградации макрофагами. В клинической практике отмечают целый ряд заболеваний, при которых кристалл-индуцированные ревматические проявления возникают в результате развития пролиферативного гранулематозного воспаления и наиболее распространенные из них — атеросклероз и подагра.

### ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ (ГЛП), АТЕРОСКЛЕРОЗ

При атеросклерозе причина воспаления (кристаллы внеклеточного ХС) слабо патогенна, и поскольку молекулярная циклопентанопергидрофенантроновая структура ХС практически не разрушается *in vivo*, патологическая реакция протекает

очень медленно. В итоге посредством продуктивного воспаления кристаллы ХС выключаются из организма (изолируются) [4]. Внеклеточные депозиты липидов, содержащие преимущественно кристаллы ХС (жидкие — эфиров ХС, твердые — свободного ХС), становятся эндогенными инородными телами для СТ интимы артерий и являются главным условием развития атеросклеротического пролиферативного гранулематозного воспаления [5]. Можно констатировать, что защита интимы артерии от липидных очагов приводит в конечном итоге к ишемии и некрозу в различных органах посредством пролиферативного процесса. Дирижером совокупности клеточных медиаторов в очаге воспаления при атеросклерозе являются макрофаги. Полного разрешения процесса нет, раздражитель — кристаллы ХС — не подвергается деструкции, более того, продолжается дальнейшее поступление и накопление ХС липопротеинов низкой плотности в атероматозных гранулемах-атеромах. Эффективного удаления ХС частицами липопротеинов высокой плотности из интимы по лимфатическим путям не наблюдается. Нагруженные липидами макрофаги/пенистые клетки остаются в гранулемах, они продолжают разрушаться, и кристаллы ХС накапливаются внеклеточно [5, 21].

Необходимо учитывать, что воспаление развивается не только при инкорпорации внеклеточных кристаллов ХС в СТ интимы сосудов, но и в другие ткани. Так, их отложение в тканях сухожильных влагалищ, суставных капсул сопровождается возникновением тендинита, синовита, артрита, появлением в крови маркеров воспаления [2, 3, 12, 14]. Ксантомы сухожилий подобно атеросклеротическим бляшкам содержат инфильтраты пенистых клеток/макрофагов, переполненных остатками липопротеинов. Ксантомные инфильтраты возникают в различных тканях, в том числе в костях. У больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (ГХС) наблюдаются распространенные ксантоматозные изменения на эндокарде и сердечных клапанах. Для пациентов с гетерозиготной формой семейной ГХС характерны ксантелазмы и ксантомы сухожилий раз-

гибателей на тыльной поверхности кистей и стоп, ахилловых сухожилий. Наблюдаются туберозные ксантомы на голенях и локтях. Ксантомы могут кальцифицироваться, приводить к кортикальным эрозиям костей. С ГЛП II и III типа также ассоциированы ксантомы сухожилий, располагающиеся на тыльной поверхности кистей в области разгибателей пальцев или на пятках в местах прикрепления ахилловых сухожилий. Костные ксантомы при ГЛП III типа могут способствовать переломам длинных костей [12, 14]. Ксантомы сухожилий сочетаются с тендинитом, теносиновитом, особенно ахиллова сухожилия. Тендинит, спонтанные разрывы сухожилий отмечают при ГЛП IIa типа. Ксантомы могут располагаться на малых костях кистей, костях позвоночника, черепа. На рентгенограмме они видны в виде круглых и овальных просветлений. При ГЛП V типа возможно развитие кистозных дефектов бедренной кости, в которых определяются гранулемы, содержащие пенные макрофаги вокруг отложений кристаллов ХС.

В результате отложения внеклеточного ХС семейная ГХС сопровождается развитием воспаления в суставах, периартикулярных тканях [3, 12]. У 50% гомозиготных пациентов с ГЛП II типа наблюдается эпизодический острый мигрирующий артрит. В таких случаях возникает гиперемия, локальная гипертермия, припухлость суставов, повышение острофазовых показателей. Эпизоды артрита купируются в течение 2 нед. Такую же картину артрита отмечают у 4% гетерозигот. Клинико-рентгенологические проявления суставной патологии при ГЛП IIa типа подобны таковым при хондрокальцинозе. У гомозиготных пациентов преимущественно поражаются коленные и голеностопные суставы, реже — мелкие суставы кистей и стоп. В 50% случаев артрит принимает затяжное течение. У гетерозигот развиваются моноартриты больших суставов, реже — мелких суставов кистей. Атаки артрита возникают с разной частотой, могут повторяться 1–2 раза в месяц, длятся от 3 до 30 дней. Воспалительные изменения в суставах мало выражены, нет повышения температуры тела, увеличения скорости оседания эритроцитов. Приступы артритов возникают спонтанно, после них не остается каких-либо изменений. У большинства больных наблюдаются изменения в периартикулярных тканях, сухожилиях. Реже воспаление в суставах и периартикулярных структурах развивается при ГЛП IV типа. В этом случае возникают хронические асимметричные артриты с выраженной утренней скованностью. Поражаются плечевые, коленные, лучезапястные, проксимальные межфаланговые суставы, пястно-плюсневые суставы. Синовиальная жидкость (СЖ) может быть воспалительного и невоспалительного характера. Синовиальная оболочка (СО) инфильтрирована мононуклеарами и пенными клетками, гиперплазирована. Следует учитывать, что с ГЛП I, IV и V типа может ассоциироваться подагра. Артрит, ассоциированный с ГЛП

II типа, купируется самопроизвольно. Могут быть применены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выраженность суставных проявлений, ассоциированных с ГЛП IV типа, уменьшается при снижении концентрации липидов в сыворотке крови. Некоторая редукция гранулем при атеросклерозе наблюдается в случае длительного снижения уровня ХС в крови.

Накопление ХС в СТ с развитием остеопороза, кифосколиоза (без грубых деструктивных изменений) наблюдается при церебральном холестеринозе (синдроме Ван Богарта — Шерера — Эпштейна).

Примером пролиферативного гранулематозного воспаления, близкого по генезу атеросклеротическому, является подагра, при которой тофусы представляют собой воспалительные гранулемы вокруг эндогенных инородных тел — кристаллов мочевой кислоты [13, 16, 22].

### ПОДАГРА

Основные симптомы подагры связаны с образованием кристаллов моносодиевой соли мочевой кислоты, накоплением их в тканях с индукцией пролиферативного гранулематозного воспаления. Важно подчеркнуть, что раствор мочевой кислоты или аморфная мочевая кислота не дают воспалительных эффектов, но если взвесить кристаллов урата натрия инъецировать внутрисуставно или подкожно, возникает воспаление как у больных подагрой, так и у здоровых лиц [19]. Гистологически подагрическая гранулема (тофус) имеет центральную зону, содержащую иглообразные кристаллы мочевой кислоты, и периферическую, состоящую из фибробластов, макрофагов, гигантских многоядерных клеток, фиброзной капсулы [12, 13, 18]. Микрорекристаллы уратов откладываются в хрящах, эпифизах костей, околосуставных тканях, почках, интима венечных артерий, клапанах, в миокарде, перикарде. Они повреждают ткани, активируют продукцию фагоцитами медиаторов воспаления. В субхондральных отделах костей гранулемы вызывают деструкцию костной ткани. При хронической подагре в очагах воспаления и деструкции иногда грануляционная ткань в виде пануса «наполняет» на суставной хрящ, субхондральные отделы кости. В динамике происходит дегенеративное поражение хрящей, краевой остеофитоз, костное разрушение, синовиальное воспаление. В результате периодического выпадения кристаллов уратов микротофусы возникают в хрящах и других СТ-образованиях. Под влиянием провоцирующих факторов увеличиваются выраженность гиперурикемии, освобождение уратов, депонированных в хряще. Они появляются в СЖ, фагоцитируются нейтрофильными лейкоцитами, в результате возникает острый синовит [6, 12, 13, 18].

Игольчатые кристаллы моноурата натрия преимущественно откладываются в тканях безсосудистых (хрящи), слабо васкуляризованных (связки,

сухожилия) и сильно охлаждающихся дистальных суставов, ушных раковинах. Но они образуются также и в паренхиме внутренних органов, почках. При кислых значениях pH мочевая кислота легко выпадает в осадок, возникают мелкие пластинчатые кристаллы, способны объединяться в конкременты с обструкцией мочевыводящих путей. Образующиеся кристаллы мочевой кислоты стимулируют продукцию фагоцитами, синовиоцитами медиаторов воспаления (интерлейкин-1, 6, 8; фактор некроза опухоли- $\alpha$ , фосфолипаза  $A_2$  и др.). Провоспалительные медиаторы поступают в кровь и обуславливают системные проявления, присутствующие острому подагрическому артриту. Тот факт, что не у всех больных с выраженной гиперурикемией развивается подагра, свидетельствует о патогенетической роли каких-то еще факторов, играющих роль в процессе преципитации кристаллов [3, 6, 12, 18].

При отсутствии лечения гранулемы (тофусы) в среднем образуются через 10 лет после приступа подагры. Они чаще располагаются: в синовиальной ткани; субхондральных отделах костей; в области суставов кистей и стоп, в сумке локтевого отростка; на разгибательной поверхности предплечья; в области ахиллова сухожилия; реже — в области ушных раковин [3, 6, 12]. Гранулема может некротизироваться, и ее содержимое (белая крошковатая масса, содержащая большое количество мочевой кислоты) выходит наружу. Раннее появление тофусов характерно для ювенильной подагры; заболеваний почек, сопровождающихся выраженной гиперурикемией; для женщин пожилого возраста, принимающих диуретики; при миелопролиферативных заболеваниях. У женщин пожилого возраста с почечной недостаточностью, принимающих диуретики, гранулемы могут образовываться до развития артрита. Тофусы на рентгенограмме видны как очаги неравномерного уплотнения мягких тканей, в которых иногда откладывается Са. Костные эрозии имеют «штампованную» форму со склеротической каемкой и нависающими краями, образующимися при разрушении коркового вещества кости (симптом «вздутия костного края»); иногда эти эрозии называют «крысиными укусами». Сужения суставного пространства не происходит, вплоть до поздних стадий заболевания; не наблюдается развития окосуставного остеопороза.

Подагрические гранулемы могут образовываться в узелках Гебердена. Их размеры варьируют от 1 мм до 5 см, возможно слияние и образование конгломератов. В число подагрических висцеропатий входят поражение глаз (ирит, иридоциклит, конъюнктивит); отложение кристаллов мочевой кислоты в клапанном аппарате сердца; развитие перикардита, хорошо купирующегося препаратами, нормализующими уровень мочевой кислоты в крови; поражение сосудов почек и других органов; поражение вен, нарушение микро-

циркуляции; отложение уратов в спинном мозгу, межпозвоночных суставах, с развитием воспаления, приводящего к радикальным поражениям, возникновению люмбаго. Соли мочевой кислоты определяются в виде гранулем в интимах венечных артерий, створках клапанов, миокарде и перикарде. Возникают митральная недостаточность, атриовентрикулярные блокады различной степени, экстрасистолия, тахикардия [6, 12, 18].

При подагре возможно исчезновение тофусов: значительное снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови способствует резорбции из них уратов. Такой результат наступает при длительном лечении аллопуринолом.

### БОЛЕЗНЬ ОТЛОЖЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ДПФК

Патофизиология болезни не изучена, выделяют ее клинические типы: 1) псевдоподагру (25%); 2) псевдоревматоидный артрит (5%); 3) псевдоостеоартрит (50%); 4) бессимптомный и 5) псевдоневропатический (редко) [3, 6, 7, 16]. Однако четкое разделение на отдельные варианты возможно не всегда. Псевдоподагра характеризуется моноартритами коленного, плечевого или лучезапястного суставов; псевдоревматоидный — полиартритом, синовитом; псевдоостеоартрит — острыми атаками артрита на фоне хронических симптомов; бессимптомный — хондрокальцинозом; псевдоневропатический — сочетанием тяжелой деструкции суставов и нейропатии. Отложения кристаллов ДПФК сопровождаются развитием воспалительных гранулем-тофусов. Депозиты кристаллов отмечаются в сухожилиях и связках, откладываются в позвоночнике (вокруг атлантоаксиального сустава с так называемым синдромом коронки зуба), с возможным сужением позвоночного канала и шейной миелопатией [16]. Развитие псевдоподагры провоцирует травма суставов, их лаваж, тироксинзамещающая терапия, паратиреоидэктомия, инфекция органов грудной клетки, переливание крови и жидкостей.

Первые отложения кристаллов появляются в межклеточном веществе средней зоны хряща около коллагеновых волокон. В сухожилиях, связках, СО кристаллы образуются возле зон фиброзно-хрящевой метаплазии. Выраженное воспаление в суставе начинается, когда кристаллы проникают в его полость, СЖ. Следствием возникающего воспаления является повреждение хряща сустава и дальнейший выход кристаллов в суставную полость (так называемая гипотеза самозатягивающейся петли). Кальцификация определяется в менисках коленных суставов, капсуле, гиалиновом хряще, сухожилиях и связках (в так называемой крестообразной связке коленного сустава). В типичных случаях кальцификации подвергаются мениски коленных, лучезапястных суставов, лобковый симфиз. Агрегаты кристаллов ДПФК в гиалиновом хряще располагаются в средней и поверхностной зонах, в фиброзном — беспорядоч-

но. Депозиты покрыты капсулой из коллагеновых волокон (то есть находятся в воспалительных гранулемах). Структура матрикса, окружающего кристаллы, может быть нормальной. Наиболее значительные отложения кристаллов наблюдаются в участках дегенерации суставного хряща. В СО кристаллы располагаются на поверхностном слое. При остром воспалении отмечают отек, инфильтрацию нейтрофилами, при хроническом появляются мононуклеары, пролиферирующие фибробласты. Заболевание длительное время может протекать скрыто, бессимптомно. Чаще поражаются пястно-фаланговые, ладьевидно-лучевые суставы, пателлофemorальный отдел коленного сустава, формируются кисты субхондральной кости. Отложения кристаллов ДПФК индуцируют структурные изменения внеклеточного матрикса в виде снижения содержания коллагена, фрагментации коллагеновых волокон. Вторичная форма болезни возникает на фоне наследственных и приобретенных метаболических заболеваний, а именно: гиперпаратиреоза, семейной гипокальциурической гиперкальциемии, гемохроматоза, гемосидероза, гипофосфатазии, болезни Вильсона, гипомagneзиемии.

В процессе диагностики учитывают, что кристаллы ДПФК имеют ромбовидную форму, обладают свойством положительного двойного лучепреломления при исследовании СЖ в поляризованном микроскопе [7, 12]. Их определяют у больных с острым и хроническим артритом. Необходимо помнить, что кристаллы ДПФК могут быть выявлены у некоторых больных с подагрой, остеоартрозом, другими заболеваниями суставов. Поэтому в процессе диагностики учитывают этиологию болезни, возможную связь с эндокринными и метаболическими заболеваниями, определяют содержание в крови Са, Fe, Mg, Си, щелочной фосфатазы (ЩФ). В СЖ определяется большое количество свободных микрокристаллов ДПФК и внутри фагоцитов, выраженный цитоз (5000–40 000 в мкл) за счет полинуклеаров. В биоптате СО имеются отложения кристаллов ДПФК, Fe и признаки воспаления. Кристаллы ДПФК также выявляют в СЖ у пациентов с болезнью Педжета, акромегалией, охронозом, остеоартрозом, подагрой, гипотиреозом, амилоидозом, гипермобильностью суставов, при травмах и повреждениях суставов. Но в большинстве случаев причина развития пирофосфатной артропатии остается неизвестной (идиопатическая форма). К **рентгенологическим особенностям** этой патологии относят: аксиальный характер поражения, эрозии илеосакральных сочленений, кортикальные эрозии бедра, остеонекроз медиального мыщелка бедренной кости. На рентгенограммах определяются узкие линейные тени, следующие контурам суставных отделов костей на небольшом расстоянии от них. Кальциноз гиалинового хряща может быть распространенным. Наиболее часто изменения отмечают в тазобедренных

и коленных суставах. Определяется локальное обызвествление капсулы, СО, хрящевых «губ», фиброзных участков межпозвоночных дисков. Кальциноз выявляют также в суставах, со стороны которых клинические проявления не отмечают. Рентгенологические изменения типичны для остеоартроза, их определяют в крупных и мелких суставах. Возможно развитие кальцификации сухожилий икроножной, трехглавой, запирающей мышц, кортикальных эрозий бедренной кости, а также деструкции суставов, напоминающей ишемический некроз или нейропатическую артропатию. Часто определяют субхондральные кисты в дугоотростчатых и крестцово-подвздошных суставах, кальцификацию межпозвоночных дисков. Дополнительно к признакам, характерным для остеоартроза, отмечают отложения Са в поверхностных отделах хрящевой ткани в виде зерен, полос, гомогенных скоплений. Когда болезнь начинается в детском возрасте, имеется анкилоз позвоночника и множественные поражения суставов. В тяжелых случаях определяют остеолиты. Тофусы могут вызывать сдавление нервов. Кристаллы ДПФК часто наблюдают в связках (в том числе желтых) позвоночника и приводят к стенозам поясничного отдела позвоночника [7, 12].

Кристаллы ДПФК обычно определяют в хрящах. Из-за слабого двойного лучепреломления их трудно отличить от кристаллов урата. Для дифференциации с болезнью отложения ДПФК вторичного характера определяют концентрацию в сыворотке крови Са, Mg, ЩФ, Fe, ферритина и железосвязывающей способности сыворотки крови. При проведении дифференциальной диагностики учитывают наличие хондрокальциноза у родственников; острые приступы артрита с поражением коленного или другого крупного сустава; нормальную концентрацию мочевой кислоты в крови; выявление кристаллов ДПФК в СЖ и биоптатах СО; наличие отложений Са в области суставной капсулы при рентгенологическом исследовании [7, 12]. Патогенетическая терапия заболевания отсутствует. Применяют НПВП, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК), колхицин в низкой дозе (1 мг/сут), хондропротекторы.

**Патология, ассоциированная с отложением ДПФК.** К значительно ассоциированным состояниям относятся подагра, остеоартроз, гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипофосфатазия, гипомagneзиемия; к слабо ассоциированным — гипотиреоз. Потенциально ассоциированные с ДПФК состояния включают болезнь Вильсона, акромегалию, недостаточность гиалуронидазы, X-связанные гипофосфатемические рахиты, семейную гиперкальциурическую гиперкальциемию, охроноз [7, 12, 16]. Согласно данным Фремингемского исследования, рентгенологические признаки хондрокальциноза выявляют у 8,1% людей в возрасте старше 63 лет, в коленных суставах их отмечают у 20% па-

циентов в возрасте старше 60 лет и у 50% — старше 90 лет.

**Гемохроматоз (гемосидериновая артропатия).** Патология характеризуется чрезмерным всасыванием Fe в кишечнике и накоплением нерастворимого соединения — гемосидерина в клетках, строме, стенках сосудов. Появление его кристаллов в межклеточном пространстве, строме в качестве инородного тела индуцирует пролиферативное воспаление со стимуляцией макрофагами фибробластов, развитием фиброзного процесса в СО, коже, печени, поджелудочной железе, миокарде, эндокринных органах [3, 17]. В результате развивается цирроз печени (ЦП), сахарный диабет (СД), «индуративное легкое» и др. У 20–50% больных наблюдается суставной синдром. Считается, что в большинстве случаев поражение суставов обусловлено отложением ДПФК, развивающимся вследствие ингибирования пирофосфатазы в тканях, хрящах суставов. Но в СО, гиалиновом хряще, в кости субхондрально определяют как депозиты ДПФК, так и гемосидерина. Наиболее часто поражаются коленные и тазобедренные суставы, нередко — проксимальные межфаланговые суставы, пястно-фаланговые. В некоторых случаях возникают приступы острого артрита, хроническое течение наблюдается редко. В целом поражается много суставов, при этом чаще всего страдают женщины. Клинические проявления могут ограничиться артралгией. Не установлено связи между артикулярными и висцеральными явлениями. Под действием гемосидерина нарушаются ферментативные процессы, повреждаются мукополисахаридные комплексы, основное вещество хряща, кости. Поражение суставов развивается через 3–4 года течения болезни. Возникновению остеопороза у 25–60% больных способствует отложение Fe в костные трабекулы. Артропатия проявляется болью в суставах, утренней скованностью, припуханием (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, запястных, коленных, тазобедренных, плечевых). Наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей, плюсне-фаланговые и проксимальные межфаланговые. Нередко наблюдается симметричное поражение проксимальных межфаланговых суставов II и III пальцев. Боль может быть постоянной, поражение суставов может проявляться в виде атак с периодами ремиссии (псевдоподагрический артрит). Ограничение движений и деформация суставов умеренные. Иногда поражается позвоночник с кальцинозом связок, болью при движениях. В целом даже при длительной артропатии функция суставов и позвоночника существенно не нарушается. Рентгенографически выявляется сужение суставной щели, истончение субхондральной пластинки, микрокисты, остеофитоз, параартикулярные отложения Са, кальцификация менисков, треугольной связки запястья, лонного симфиза, иногда — эрозии суставных по-

верхностей, признаки остеонекроза головки бедренной и плечевой костей. В 30–60% случаев выявляется обызвествление суставных хрящей. Кристаллы Са откладываются в сухожилиях, их оболочках, связках. В СЖ выявляют кристаллы ДПФК, в СО — повышенное содержание Fe. Диагноз основывается на факте наличия СД, ЦП, пигментации кожи, отложений гемосидерина в биоптатах печени и кожи, повышенном содержании Fe в крови (до 4 г/л), низкой способности сыворотки крови к связыванию Fe, высоком насыщении трансферрина Fe (до 90% при норме до 30%).

**Болезнь Вильсона.** Вследствие дефекта гена, кодирующего продукцию в гепатоцитах специфической АТФазы, нарушается экскреция Cu с желчью [3, 17]. Одновременно в крови наблюдается снижение концентрации церулоплазмينا. Избыток Cu вызывает развитие артропатии с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов, *вторичным хондрокальцинозом* [17]. Признаки поражения опорно-двигательного аппарата напоминают такие же при гемохроматозе. Но поражение пястно-фаланговых суставов, в отличие от гемохроматоза, наблюдаются редко. Кроме хондрокальциноза выявляют расслаивающий остеохондрит, хондромалицию надколенника, клиноподобную деформацию позвонков. В 25–50% случаев диагностируют остеопению и/или остеомалию. Cu депонируется также в коже, сердце, печени, центральной нервной системе, эндокринных железах, почках. *Диагноз* базируется на определении низкого уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (<0,2 г/л), повышении экскреции Cu с мочой (>1 мкмоль/сут) и ее содержания в биоптатах печени.

**Первичный гиперпаратиреоз.** Имеет место рентгенологическая картина суставного хондрокальциноза: известковые инкрустации в кровяном и фиброзном хряще, *genu valgum*, *soxa vara*, дугообразные искривления длинных костей. Микрочастицы ДПФК в суставах приводят к острому моно- и полиартриту, суставной боли [11, 16]. Возможна ложно-подагрическая гиперпаратиреозная односуставная форма поражения.

**Псевдогипопаратиреоз.** Эта редкая генетическая патология в 50% случаев сопровождается кальцификацией (оссификацией) мягких тканей. Рентгенологически в них определяют круглые, линейные или пластинчатые затемнения [11].

**Оссифицирующий прогрессирующий миозит** (наследуется по аутосомно-доминантному типу). Развиваются окостенение мышц, негнущийся «бамбуковый» позвоночник, ограничения движения в суставах. Очаги кальциноза локализуются вокруг суставов в подкожной клетчатке. Дифференцируют с интерстициальным кальцинозом, дерматомиозитом, анкилозирующим спондилитом [11].

**БОЛЕЗНЬ, СВЯЗАННАЯ С ОФК**

Кристаллы ОФК включают гидроксипатит, октакальция фосфат и трикальция фосфат. Патологические механизмы отложения кристаллов неизвестны. Эта болезнь обобщает выделяемую различными авторами отдельную патологию: апатитный артрит; идиопатический деструктивный артрит плечевого сустава (или синдром плеча Милуоки); генерализованную кальцифицирующую периартропатию. В состоянии, ассоциирующиеся с отложением кристаллов ОФК, включают заболевания суставов: 1) синдром плеча Милуоки; 2) остеоартрит; 3) эрозивный артрит; 4) отложения смешанных кристаллов, а также периартикулярные заболевания: 1) псевдоподагру; 2) кальцифицирующий тендинит и бурсит [7, 11, 16].

**Острый артрит.** При артрите по неясной причине в полость сустава выпадают кристаллы ОФК (апатита) и инициируют воспаление [7]. Атаки артрита напоминают пирофосфатную артропатию или быстро прогрессирующий ОА. При остром воспалении суставов пальцев могут возникать эрозии. В диагностике главную роль играет анализ СЖ. Идентификация кристаллов ОФК, их химического состава затруднительна. Для их диагностики прибегают к электронной микроскопии.

**Остеоартрит:** кристаллы ОФК определяют в СЖ 30–60% больных остеоартрозом коленного сустава [7]. Они способствуют дегенерации хряща, развитию больших выпотов, способны вызвать синтез матриксных металлопротеиназ, простагландинов синовиальными фибробластами и хондроцитами. Кристаллы могут участвовать в развитии воспалительного остеоартроза, ассоциированного с эритемой, утолщением СО и выраженными рентгенологическими изменениями в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей.

**Синдром «плеча Милуоки» (или деструктивный артрит крупных суставов):** у женщин пожилого возраста отмечают признаки тяжелой дегенеративной артропатии, периартрита плечевого сустава с артралгией, ограничением движений, деформацией, нестабильностью [7]. Развиваются большие выпоты, разрывы и разрушение вращательной манжеты плеча. При движении в плечевом суставе возникает боль, она может беспокоить и ночью. В СЖ определяют мононуклеары, кристаллы ОФК. Иногда они могут сочетаться с кристаллами ДПФК. Рентгенографически выявляют подвывихи плеча кверху, деформацию головки, кальцификацию сухожилий вращательной манжеты, возможны эрозии и субхондральные кисты. Больным назначают анальгетики, НПВП, ГК. При значительной деструкции плечевого сустава больших оперируют.

**Идиопатический опухолевый кальциноз.** Дистрофическая кальцификация с отложением кристаллов ОФК в мягких тканях наблюдается при различной патологии. К ней относят лимитированную системную склеродермию, системную

красную волчанку, миозит, состояние после тяжелого неврологического повреждения и введения в сустав ГК. В редких идиопатических случаях определяют кальцификаты неправильной формы в околосуставных тканях — вокруг плечевых, тазобедренных, локтевых суставов. Эта патология осложняется кожными свищами, амилоидозом, кахексией.

**Кальцифицирующий периартрит.** Поражаются плечевые суставы, реже — тазобедренные, локтевые, голеностопные, мелкие суставы кистей, позвоночник и его связывающий аппарат. Рентгенологически вокруг суставов и сухожилий выявляют депозиты-кальцинаты в виде чешуи, скорлупы. В плечевых суставах чаще всего кальцифицируется вращательная манжета. Микрочастицы откладываются периартикулярно, в сухожилиях, энтезисах, оболочках сухожилий. При хронической боли в плечевом суставе определяется кальцификация надостного и других сухожилий. Кристаллы иногда проникают в окружающие ткани, поддельтовидную сумку, плечевой сустав, индуцируют там воспаление. Отмечают сильную боль, припухлость, повышение локальной температуры тела, эритему. Симптомы могут длиться несколько недель. Приступы воспаления возможны в первом плюснефаланговом суставе, у женщин молодого возраста — в мелких суставах кистей. Вторичную генерализованную кальцифицирующую периартропатию наблюдают при гиперпаратиреозе, нейропатическом деструктивном артрите, у находящихся на гемодиализе больных.

С лечебной целью применяют колхицин, НПВП, ГК, криотерапию, ударно-волновую литотрипсию. Большие депозиты удаляют хирургическим путем.

**АРТРИТЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ**

**Охроноз (алкаптонурия).** Болезнь обусловлена наследственным дефицитом оксидазы гомогентизиновой кислоты, ее накоплением в разных тканях [3, 16, 17]. Отложение кислоты в ткани хрящей приводит к дистрофическим процессам в межпозвоночных дисках с последующим отложением ДПФК, появлением клиники остеохондроза, деформирующего спондиллеза. Часто поражаются коленные, плечевые и тазобедренные суставы, выявляется хондрокальциноз, кальцификация периартикулярных тканей. Больные жалуются на боль, скованность в позвоночнике, дискомфорт. Рентгенологически выявляют сужение межпозвоночных промежутков; отложения Са в хрящах и связках позвоночника; развитие остеофитов. Изменения в позвоночнике подобны таковым при анкилозирующем спондилите, но без поражения илеосакральных сочленений; характер поражения коленных, плечевых и тазобедренных суставов отвечает остеоартрозу; особенностью поражения суставов являются проявления хондрокальциноза и известкования периартикулярных тканей. К характерным проявлениям болез-

ни относят голубую пигментацию роговицы глаза, кожи, ушных раковин.

При оксалоze в тканях суставов (СО, хрящах, костях) откладываются оксалаты моно- или дигидрата кальция [16, 17]. Кристаллы имеют бипирамидную форму, обладают положительным двойным лучепреломлением в поляризационном микроскопе. При первичной форме образуются оксалатные гранулемы (тофусы) в области локтевых суставов, подобно подагре. Вторичный оксалоz развивается у больных, которым длительное время проводили гемодиализ по поводу хронической почечной недостаточности, при синдроме короткого кишечника, недостаточности витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>, диете, богатой аскорбиновой кислотой, шпинатом, ревенем [16]. Часто отмечают суставные атаки, теносиновит, бурсит, энтезопатию. При цистинозе (*синдроме Фанкони*) кристаллы цистина откладываются в тканях [16, 17]. У детей развиваются рахитические изменения костей, их искривления, гипотония мышц.

## ВЫВОДЫ

Все внеклеточные кристаллы независимо от их происхождения представляют собой инородные тела для тканей. Активация макрофагов в связи с неэффективным фагоцитозом приводит к инициации пролиферативного (продуктивного) гранулематозного воспаления, направленного на изоляцию кристаллов СТ. Следствием таких процессов в тканях суставов является развитие артрита, тендинита, теносиновита, бурсита, энтезопатии, кортикальных эрозий костей, ксантом сухожилий и периоста. Кристаллы ХС (жидкие и твердые) являются также причиной развития воспаления в стенках артерий при атеросклерозе. В полостях суставов все кристаллы индуцируют острое воспаление с активным участием нейтрофилов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дамианов И. (2006) Секреты патологии. Пер. с англ. Е.А. Коган. Медицинское информационное агентство, Москва, с. 44.
2. Денисов Л.Н. (1997) Гиперхолестеринемия. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Медицина, Москва, с. 471–474.
3. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. (2005) Болезни суставов. Литтерра, Москва, 544 с.
4. Казимирко В.К., Флегонтова В.В., Гаврилин В.А., Пилькевич Н.Б. (2009) Гранулематозные болезни: Учеб. пособие для врачей в вопросах и ответах. Резников В.С., Луганск, 420 с.
5. Климов А.Н. (1987) Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология: Руководство. А.В. Виноградов, А.Н. Климов, А.И. Клиорин и др. Под ред. Г.И. Косицкого. Медицина, Москва, 512 с.
6. Лоуренс Эдварс Н. (2012) Подагра. Клинические признаки. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 томах. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 229.
7. МакКарти Д. (2012) Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция, гидроксипапатита и других соединений. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 томах. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 265.
8. Пальцев М.А. ред. (2007) Патология. Курс лекций. Общий курс. ОАО, издательство Медицина, Москва, 280 с.
9. Пауков В.С., Кауфман О.Я. (1995) Стадии воспаления. Формы воспаления. В кн.: Воспаление. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 176–199.
10. Поликар А., Беси М. (1970) Элементы патологии клетки. МИР, Москва, 348 с.
11. Поттс Д.Т. (1997) Болезни околощитовидных желез и другие гипер- и гипокальциемические состояния. В кн.: Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 9. Под ред. Е. Браунвальда, К. Д. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. Медицина, Москва, 464 с.
12. Ревматические заболевания (2012) В 3 томах. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство. Под ред. Д.Х.Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, 513 с.
13. Режинато А., Хоффман Г. (2005) Кристаллические артриты. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсона и др. В 7 томах. Том 5. Практика, Москва, 491 с.
14. Спиера Р.Ф. (2012) Гиперлиппротеинемия и артрит. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 томах. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 363.
15. Струков А.И., Кауфман О.Я. (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
16. Хаким А. (2010) Кристаллические артропатии. В кн.: Справочник по ревматологии. А. Хаким, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. Н.И. Татаркиной; под ред. О.М. Лесняк. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 560 с.
17. Хорст А. (1967) Молекулярная патология. Пер. с польского. Медицина, НРП, Москва, 374 с.
18. Чой Х.К. (2012) Подагра, Эпидемиология, патологическая анатомия и патогенез. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 томах. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 244.
19. Шуцян Ш., Ионеску-Блажа В., Моангэ М. (1983) Клиника и лечение ревматических заболеваний. Медицинское издательство, Бухарест, 628 с.
20. Epstein W.L. (1980) Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. Boros D.L., Yochida T. New York, p. 133–148.
21. Ross R. (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 340: 115–126.
22. Terkeltaub R.A. (2006) Подагра. Therapia: Укр. мед. вісн., 4: 65–68.

## РЕВМАТИЧНІ ПРОЯВИ ЯК НАСЛІДОК ГРАНУЛЕМАТОЗУ ЕНДОГЕННИХ ЧУЖОРІДНИХ ТІЛ

В.К. Казимирко

**Резюме.** У роботі наведена характеристика ревматичних проявів, викликаних при ряді захворювань позаклітинним накопиченням у тканинах мікрокристалів з індукцією проліферативного (продуктивного) гранулематозного запалення.

**Ключові слова:** холестерин, моноурат натрію, пірофосфат кальцію, основний фосфат кальцію, оксалат кальцію.

### RHEUMATIC MANIFESTATIONS AS A CONSEQUENCE GRANULOMATOSIS ENDOGENOUS FOREIGN BODIES

*V.K. Kazymyrko*

**Summary.** *The work shows the characteristics of rheumatic manifestations caused by a number of diseases extracellular accumulation in the tissues of the microcrystals, inducing chronic proli-*

*ferative (productive) granulomatous inflammation.*

**Key words:** cholesterol monourat sodium, calcium pyrophosphate, calcium primary phosphate, calcium oxalate.

#### Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович  
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### 45 мин умеренной физической активности еженедельно улучшает состояние пациентов с ревматоидным артритом

*Подготовила Наталья Савельева-Кулик*

Ревматоидный артрит (РА) — системное заболевание соединительной ткани со сложным аутоиммунным патогенезом и преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии. Заболевание характеризуется высокой степенью утраты трудоспособности (до 70%), наступающей довольно рано. Пациенты пожилого возраста с РА нуждаются в достаточном двигательном режиме для того, чтобы оставаться функционально независимыми. Однако, занимаясь изучением цели, выполнение которой для большинства пациентов является сложной по причине старения населения, в недавнем исследовании ученые выявили, что выполнение даже  $\frac{1}{3}$  от общего объема рекомендуемой ранее двигательной активности приносит пользу этим пациентам.

В предыдущих рекомендациях по организации двигательного режима внимание пациентов с РА акцентировалось на том, что достижение 150 мин/нед умеренной активности способно оказывать превентивное влияние и отдалять сроки развития серьезных осложнений заболевания. Однако установлено, что лишь 1 из 10 американцев пожилого возраста с РА с поражением коленных суставов придерживается данных рекомендаций.

Исходя из этого, исследователи Школы медицины Файнберга Северо-Западного университета (Northwestern University Feinberg School of Medicine), Чикаго, США, задачей своей новой работы определили поиск более приемлемой цели, достижение которой пациентами пожилого возраста с РА позволяло бы им сохранять свою функциональную независимость. Так, участникам проекта авторами было предложено 45 мин еженедельной умеренной двигательной активности с последующей оценкой результатов.

На этапе планирования научного исследования ученые исходили из того, что ранее не проводили систематических исследований, сосредоточенных на изучении интенсивности физической активно-

сти, оказывающей позитивное влияние на функциональное состояние пациентов пожилого возраста с РА. Применяя акселерометры и таким образом мониторируя сложные движения, авторы измеряли физическую активность 1600 людей, принявших участие в общенациональном научном исследовании и жаловавшихся на боль, скованность движений и ноющие болевые ощущения в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах.

По прошествии двух лет наблюдений ученые констатировали, что около  $\frac{1}{3}$  участников исследования улучшили свою функциональную активность или продемонстрировали более высокие результаты в сравнении с предыдущим состоянием. Однако 80% из тех пациентов, которые 45 мин/нед посвящали умеренной физической активности (например быстрой ходьбе), имели большие шансы улучшить или поддерживать свою функциональность на достаточном уровне в будущем в течение двух лет в сравнении с теми участниками исследования, которые еженедельно уделяли меньше времени и усилий физической активности. Полученные результаты были равноценны как для мужчин, так и для женщин.

Ведущий автор исследования Дороти Данлоп (Dorothy Dunlop), профессор ревматологии и профилактической медицины Школы медицины Файнберга Северо-Западного университета, объясняя важность проведенной работы, отметила: «Даже минимальная активность лучше, чем ее отсутствие, поскольку люди с РА, вынужденно ведущие малоподвижный образ жизни, могли бы ощутить большую реалистичность своего существования, стараясь уделять физической активности 45 мин еженедельно. Нами установлено, что именно умеренная активность, а не легкие физические нагрузки, более ценны для сохранения функционального потенциала таких пациентов в будущем». Результаты исследования опубликованы в издании «Arthritis Care & Research» 28 декабря 2016 г.

**Dunlop D.D., Song J., Lee J. et al.** (2017) Physical activity minimum threshold predicting improved function in adults with lower limb symptoms. *Arthritis Care Res.*, Dec. 28 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28029748/>).

**Northwestern University** (2017) Older adults with arthritis need just 45 minutes of activity per week. *Sci. Bul.*, Jan. 9 (<http://sciencebulletin.org/archives/9038.html>)