

Клинические особенности пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии гиперурикемии (данные пилотного исследования)

М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина, Я. И. Кузьмина

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

РЕЗЮМЕ

Имеются предположения, что гиперурикемия (ГУ) часто может сопутствовать болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК) и влиять на клинические проявления заболевания.

Цель исследования – определение частоты ГУ и ее клинической значимости у пациентов с БДПК.

Материалы и методы. В исследование было включено 213 пациентов с установленным диагнозом БДПК. Всем пациентам определялся сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), после чего больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ГУ (за ГУ принимался уровень $МК \geq 360$ мкмоль/л): пациенты с БДПК и ГУ ($n=75$) и с БДПК и без ГУ ($n=138$). Проведена сравнительная характеристика групп по клиническим проявлениям заболевания, коморбидности, принимаемой терапии, лабораторным показателям крови.

Результаты. По возрасту группы не отличались. ГУ была выявлена у 75 из 213 (35,2%) пациентов. Средний уровень сывороточной МК в группе с БДПК и ГУ составил $444,6 \pm 77,7$ мкмоль/л, в группе с БДПК и без ГУ – $273,2 \pm 53,0$ мкмоль/л. У пациентов с БДПК и ГУ чаще определялась хроническая болезнь почек (18,7% vs 8,7%), повышение паратгормона ($39,0 [29,8; 61,0]$ пмоль/л vs $29,8 [18,4; 41,5]$ пмоль/л). Также при БДПК и ГУ чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) (для всех $p < 0,05$), ожирение ($p < 0,01$). Среди пациентов с БДПК и ГУ было больше лиц с хроническим артритом (60,0% vs 45,0%), и у них чаще вовлекались голеностопные суставы (24,0% vs 13,0%). Медиана сывороточного уровня с-реактивного белка также была выше ($3,8 [1,7; 6,7]$ мг/л vs $2,1 [0,8; 5,9]$ мг/л).

Заключение. Высокая частота ГУ при БДПК (35,2%) и их сочетание друг с другом предопределяют большую вероятность наличия сопутствующих заболеваний и обменных нарушений (ожирение, АГ, ХСН, СД), а также создают условия для развития хронического воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия, БДПК, фенотипы БДПК, коморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433–4.

Clinical features in calcium pyrophosphate crystal deposition disease patients with hyperuricemia (data from a pilot study)

M. S. Eliseev, M. N. Chikina, O. V. Zhelyabina, Ya. I. Kuzmina

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

There are suggestions that Hyperuricemia (HU) can often accompany calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease and affect the clinical manifestations of it.

The aim was to determine the frequency of HU and its clinical significance in patients with CPPD.

Materials and Methods. The study included 213 patients with an established diagnosis of CPPD. The serum uric acid (sUA) level was determined in all patients, after which the patients were divided into 2 groups depending on the presence of sUA level (sUA level of ≥ 360 mmol/l was taken as HU): patients with CPPD and HU ($n=75$) and with CPPD and without HU ($n=138$). A comparative characteristic of the groups was carried out according to the clinical manifestations of the disease, comorbidity, therapy taken, and laboratory blood parameters.

Results. The groups did not differ in age. HU was detected in 75 out of 213 patients (35.2%). The average sUA level in the group with CPPD and HU was 444.6 ± 77.7 mmol/l, in the group with CPPD without HU – 273.2 ± 53.0 mmol/l. In patients with CPPD and HU, chronic kidney disease was more frequently detected (18.7% vs 8.7%) and increased parathyroid hormone level ($39.0 [29.8; 61.0]$ pmol/l vs $29.8 [18.4; 41.5]$ pmol/l). Hypertension, chronic heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM) (for all $p < 0.05$), and obesity ($p < 0.01$) were also more frequently detected with CPPD and HU. Among the patients with CPPD and HU there were more people with chronic arthritis (60.0% vs 45.0%), and their ankle joints were more often involved (24.0% vs 13.0%). The median serum c-reactive protein level was also higher ($3.8 [1.7; 6.7]$ mg/l vs $2.1 [0.8; 5.9]$ mg/l).

Conclusion. The high frequency of HU in CPPD (35.2%) and their combination with each other determines the high probability of comorbidity and metabolic disorders (obesity, hypertension, CHF, DM), and also creates conditions for the development of chronic inflammation.

KEYWORDS: hyperuricemia, CPPD, phenotypes of CPPD, comorbidity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

The authors did not receive any royalties for the article.

The work was carried out within the framework of the fundamental scientific topic "Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle and adipose tissue" No. 125020501433–4.

Введение

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) относится к группе микрокристаллических артритов и проявляется воспалением и повреждением тканей в местах отложения кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) [1]. Болезнь относится к одному из самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний [2]. Частота БДПК прогрессивно нарастает с возрастом: вероятность выявления рентгенологического хондрокальциноза (ХК) коленных суставов, основного признака депонирования кристаллов ПФК, используемого в диагностике заболевания, составляет 3,7% в возрасте 55–59 лет и 17,5% у лиц в возрастном диапазоне от 80 до 84 лет [3].

Клинические проявления БДПК вариабельны, и наличие депозитов кристаллов ПФК может быть как бессимптомным, так и характеризоваться наличием тяжелого хронического полиартрита, однако наиболее типичным проявлением заболевания является острый артрит, во многом напоминающий классический приступ артрита при подагре, что, особенно в первые годы от начала изучения БДПК, закрепило за ней термин «псевдоподагра» [4]. Схожесть некоторых клинических проявлений данных заболеваний – результат идентичного механизма развития воспаления, связанного с опосредованной кристаллами как уратов, так и пирофосфатов, активации NLRP3 инфламасомы с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, наиболее важным из которых является интерлейкин (ИЛ)-1 β [5]. Доказано, что активно вмешиваться в иммунные реакции организма может и растворенная мочевая кислота (МК), особенно при ее высокой концентрации в крови (гиперурикемии [ГУ]) [6]. И кроме негативного влияния ГУ на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, функцию почек, рассматривается возможность участия ГУ в прогрессии других ревматических заболеваний, – остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит [7, 8].

Помимо этого, предполагается, что БДПК, ГУ и подагра имеют некоторые общие факторы риска, такие как пожилой и старческий возраст, прием мочегонных препаратов, снижение почечной функции [9]. Также, вероятно, по причине эпитакии весьма высока вероятность одновременного выявления кристаллов моноурата натрия (МУН) и ПФК в синовиальной жидкости (1,82% у пациентов с диагнозом подагры и 9,09% – с диагнозом БДПК) [10]. Крупное исследование, основанное на анализе медицинской помощи при Министерстве по делам ветеранов США, установило положительную ассоциацию между подагрой и БДПК (отношение шансов (ОШ) – 2,82 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,69–2,95) [11]. Можно предположить, таким образом, что и ГУ часто может сопутствовать БДПК и, возможно, ассоциироваться с тяжестью и особенностями течения заболевания. Однако подобные исследования до настоящего времени не проводились.

Таким образом, целью данной пилотной работы было установить частоту ГУ у пациентов с БДПК, а также выявить клинические особенности БДПК при сочетании с ГУ.

Материалы и методы исследования

Данная работа (часть одномоментного когортного исследования, направленного на выявление клинических особенностей пациентов с БДПК при сочетании с ГУ) проведена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Критерии включения:

- установленный диагноз БДПК (соответствие критериям D. McCarty (1966 г.)) [12];
- возраст ≥ 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- наличие других микрокристаллических артритов (подагры, гидроксиапатитной артропатии) или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита;
- наличие онкологических заболеваний на момент начала исследования.

Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов, частота развития приступов артрита в год. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, МК, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка (СРБ), общего кальция, магния, паратгормона. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Клинический фенотип БДПК определялся согласно классификации рабочей группы EULAR 2011 г. [13].

ГУ определялась как сыровоточный уровень МК >360 мкмоль/л. Сравнивалась частота средних значений уровней исследуемых параметров у пациентов с наличием или отсутствием ГУ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 213 пациентов с БДПК, средний возраст участников составил $59,5 \pm 12,9$ года. Среди включенных пациентов женщин было 137 (64,3%), мужчин, соответственно, 76 (35,7%). Средний уровень МК в общей выборке составил $335,9 \pm 104,1$ мкмоль/л. ГУ была выявлена у 75 пациентов, что составило 35,2% от общего числа участников. Частота выявления ГУ у мужчин составила

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов с БДПК с ГУ и без ГУ

Сравниваемые характеристики	ГУ (n=75)	Без ГУ (n=138)	p
Общая характеристика			
Мужчины/женщины, n (%)	37/38 (49,3/50,7)	39/99 (28,3/71,7)	0,002
Возраст, г., M±SD	61,1±12,1	58,7±13,3	0,2
ИМТ, кг/м², M±SD	30,1±5,7	28,1±5,8	0,01
ИМТ>30 кг/м², n (%)	39 (52,0)	46 (33,3)	0,008
Употребление алкоголя, n (%)	14 (18,6)	15 (10,9)	0,1
Курение, n (%)	10 (13,3)	17 (12,3)	0,8
Сопутствующие заболевания			
ОА, n (%)	45 (60,0)	89 (64,5)	0,5
АГ, n (%)	52 (69,3)	71 (51,4)	0,01
ИБС, n (%)	23 (30,6)	33 (23,9)	0,3
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (4,0)	3 (2,1)	0,4
ХСН, n (%)	12 (16,0)	10 (7,2)	0,045
Инсульт, n (%)	3 (4,0)	5 (3,6)	0,9
ХБП, n (%)	14 (18,7)	12 (8,7)	0,03
СД 2, n (%)	17 (22,6)	15 (10,8)	0,02
Тромбоз, n (%)	4 (5,3)	3 (2,1)	0,2
Гиперпаратиреоз, n (%)	10 (13,3)	11 (7,9)	0,2
Принимаемая терапия			
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	12 (16,0)	17 (12,3)	0,5
Прием НПВП, n (%)	66 (88,0)	118 (85,5)	0,6
Прием препаратов кальция, n (%)	22 (29,3)	46 (33,3)	0,5
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	54 (72,0)	66 (47,8)	0,0007
Прием салицилатов, n (%)	17 (22,6)	29 (21,0)	0,8
Прием диуретиков, n (%)	20 (26,6)	35 (25,3)	0,8
Лабораторные показатели			
МК, мкмоль/л, M±SD	444,6±77,7	273,2±53,0	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,2±1,7	6,0±1,5	0,3
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,6±1,3	5,8±1,3	0,4
АЛТ, ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	21,1 [15,5; 29,1]	18,7 [14,0; 25,1]	0,08
АСТ ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	19,8 [17,1; 26,0]	19,9 [16,7; 24,0]	0,9
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	87,4±29,3	70,0±15,8	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73м², M±SD	78,7±21,0	86,6±18,5	0,005
СКФ <60 мл/мин/1,73м², n (%)	14 (18,7)	12 (8,7)	0,03
Кальций общий, ммоль/л, Ме [25; 75 перцентиль]	2,4 [2,4; 2,5]	2,4 [2,3; 2,5]	0,2
Магний, ммоль/л, Ме [25; 75 перцентиль]	0,9 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 0,9]	0,9
Паратгормон, пмоль/л [25; 75 перцентиль]	39,0 [29,8; 61,0]	29,8 [18,4; 41,5]	0,004
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [5,0; 17,5]	10 [6,0; 15,0]	0,9
СРБ мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	3,8 [1,7; 6,7]	2,1 [0,8; 5,9]	0,09
Фенотипы БДПК			
Хронический артрит, n (%)	45 (60,0)	62 (45,0)	0,035
Острый артрит, n (%)	9 (12,0)	18 (13,0)	0,8
ОА и кристаллами ПФК, n (%)	12 (16,0)	39 (28,3)	0,045
Бессимптомный ХК, n (%)	9 (12,0)	19 (13,7)	0,7
Клиническая характеристика			
ВАШ боли в суставах, мм, M±SD	56,5±13,0	55,2±15,4	0,5
Частота обострений в год, Ме [25; 75 перцентиль]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,1
Артралгии, n (%)	33 (44,0)	71 (51,4)	0,3
Локализация артрита			
Коленные суставы, n (%)	52 (69,3)	85 (61,6)	0,2
Голеностопные суставы, n (%)	18 (24,0)	18 (13,0)	0,04
1 плюснефаланговый сустав, n (%)	6 (8,0)	7 (5,1)	0,4
Плечевые суставы, n (%)	9 (12,0)	17 (12,3)	0,9
Лучезапястные суставы, n (%)	5 (6,6)	17 (12,3)	0,15
Пястнофаланговые суставы, n (%)	3 (4,0)	7 (5,1)	0,7

Примечание. ГУ – гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МК – мочевая кислота; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ПФК – плюснефаланговый сустав.

48,7% (37 из 76 пациентов), у женщин – 27,7% (38 из 137 пациентов) (p=0,0027). Среднее значение ИМТ равнялось 28,81±5,79 кг/м².

Сравнительная характеристика пациентов в сформированных группах – пациенты БДПК и ГУ (n=75) и пациенты БДПК без ГУ (n=138) – представлена в таблице 1.

По большинству сравниваемых параметров, включая возраст, группы были сопоставимы. Полученные отличия среди пациентов с ГУ касались следующих параметров: пол (среди пациентов без ГУ женщин было почти в 2 раза больше, чем мужчин), ИМТ (в группе с ГУ он был достоверно больше (30,1±5,7 кг/м²), чем в группе без ГУ (28,1±5,8 кг/м²) (p=0,02). ИМТ более 30 кг/м² был выявлен в группе с ГУ у 39 пациентов (52%), без ГУ – у 46 пациентов (33,3%), что было статистически значимым (p=0,008).

У пациентов с ГУ достоверно чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ) (p=0,01), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (p=0,045), хроническая болезнь почек (ХБП) (p=0,03) и сахарный диабет (СД) (p=0,02).

Гипотензивную терапию достоверно чаще получали пациенты с ГУ, чем пациенты без ГУ (72,0% vs 47,8%, p=0,0007), тогда как различий в частоте приема диуретиков и других лекарственных препаратов обнаружено не было.

Сывороточный уровень СРБ был больше в группе пациентов с ГУ (3,8 [1,7; 6,7] мг/л vs 2,1 [0,8; 5,9] мг/л), но различия не были статистически достоверными (p=0,09). Также у пациентов с ГУ в сравнении с пациентами без ГУ были выше значения креатинина (87,4±29,3 мкмоль/л vs 70,0±15,8 мкмоль/л, p<0,0001) и паратгормона (39,0 [29,8; 61,0] пмоль/л vs 29,8 [18,4; 41,5] пмоль/л, p=0,004). При этом частота гиперпаратиреоза в группах была сопоставимой.

Хронический артрит встречался статистически чаще в группе с ГУ в сравнении с пациентами из группы без ГУ (p=0,035). Общее число пациентов с воспалительными фенотипами (хронический и острый артриты) в группе с ГУ и без ГУ составило 54 (72%) и 80 (58%) человек соответственно.

Таблица 2

Локализация артрита у пациентов БДПК с воспалительными фенотипами с ГУ (n=54) и без ГУ (n=80)

Локализация артрита	ГУ (n=54)	Без ГУ (n=80)	p
Коленные суставы, n (%)	38 (70,3)	54 (67,5)	0,7
Голеностопные суставы, n (%)	17 (31,5)	13 (16,3)	0,04
Плечевые суставы, n (%)	7 (12,9)	11 (13,8)	0,9
Лучезапястные суставы, n (%)	5 (9,3)	14 (17,5)	0,2
Пястнофаланговые суставы, n (%)	2 (3,7)	5 (6,3)	0,5

Сравнительная характеристика по локализации артрита у пациентов с воспалительными фенотипами в группах с ГУ и без ГУ представлена в *таблице 2*.

У пациентов с ГУ достоверно чаще наблюдался артрит голеностопных суставов ($p=0,04$), для других локализаций артрита различий установлено не было.

Обсуждение

Данное пилотное исследование первое целенаправленно нацеленное на установление распространенности и клинической значимости ГУ у пациентов с диагнозом БДПК.

Ранее было установлено, что подагра, которой априори сопутствует ГУ и которая, по сути, является ее исходом, – одно из ассоциированных с БДПК заболеваний. По данным С. Kleiber Balderrama и соавт., где в большой выборке из 25 157 пациентов с БДПК изучались ее возможные ассоциации, подагра была второй по силе после гиперпаратиреоза [11]. При этом есть вероятность обнаружить в синовиальной жидкости как кристаллы ПФК, так и ураты у пациентов без анамнеза подагры (12 из 17 случаев сочетанного выявления указанных кристаллов в синовиальной жидкости, по данным Y. B. Jaccard и соавт.) [14]. Однако, по данным F. Oliviero и соавт. [15], кристаллы ПФК обнаруживались при подагре всего в 0,66 % случаев, что было много реже, чем при других ревматических заболеваниях. Столь же редко (0,80 % случаев) кристаллы МУН обнаруживались у пациентов с острым артритом при БДПК. Таким образом, учитывая, что кристаллы МУН в синовиальной жидкости могут обнаруживаться и при бессимптомной ГУ со схожей частотой (по данным, у 1 из 19 пациентов с бессимптомной ГУ и в 2 случаях из 9 при бессимптомной ГУ и сниженной функцией почек [14]), гипотеза эпитакии как основной причины сочетания БДПК и подагры, как минимум, не бесспорна. И хотя частота ГУ при БДПК до настоящего времени не изучалась, именно это может быть причиной ассоциации подагры и БДПК. По нашим данным, ГУ присутствовала у 35,2 % пациентов с БДПК при выборе в качестве критерия ГУ (уровень >360 мкмоль/л) независимо от половой принадлежности. Однако даже если установить в качестве порогового уровня ГУ у мужчин уровень МК сыворотки >420 мкмоль/л, то и в этом случае наличие ГУ составит у мужчин 26,3 % (20 из 76 пациентов) и 27,2 % в полной выборке. Это превышает популяционную частоту ГУ в Российской Федерации как в целом, так и в отдельных возрастных группах [16].

Среди возможных причин, которые могут быть рассмотрены в этой связи, – возраст, так как нарастание частоты выявления как ХК, так и подагры ГУ прямо с ним коррелирует [17, 18], а среди обследованных нами больных с БДПК большинство были пожилого или старческого возраста.

При ГУ ожидаемо чаще обнаруживались АГ, ХСН, СД 2, а также ожирение, что полностью соответствует современной концепции о взаимосвязи высокого уровня МК с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе по результатам

менделевской рандомизации [19]. Интересно, что хотя, по данным А. Abhishek и соавт. [20], ИМТ во втором ($26,51–30,82$ мг/кг²) и третьем ($\geq 30,83$ мг/кг²) тертиле в сравнении с первым (ИМТ $\leq 26,50$ мг/кг²) был обратно связан с ХК, в нашей популяции пациентов с БДПК, как и в данной работе, средние значения ИМТ были близки к пороговому значению для ожирения ($28,81 \pm 5,79$ мг/кг² в нашей работе и $29,37 \pm 5,35$ мг/кг² в работе А. Abhishek и соавт. соответственно). То есть, с одной стороны, при ожирении и избыточной массе тела обнаружить ХК сложнее, но с другой – у большей части пациентов с БДПК ИМТ выше нормативных значений (>25 мг/кг²).

Другим важным результатом нашей работы был установленный факт отсутствия различий в частоте приема пациентами БДПК с и без ГУ мочегонных препаратов, которые способствуют как развитию ГУ [21], так и, по некоторым данным, ХК [22, 23]. Предполагаемый механизм влияния диуретиков на образование кристаллов ПФК – свойственная их длительному приему гипомagneмия [23], однако в некоторых крупных исследованиях, как и в нашем случае, ассоциаций между ХК и мочегонными препаратами выявлено не было [11].

Более закономерными представляются выявленные у наших пациентов различия в средних уровнях сывороточного креатинина, СКФ и частота клинически значимой ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73м²), свидетельствующие о худшей функции почек при наличии ГУ. Факт указанной связи давно известен, и ГУ может быть причиной развития и прогрессии ХБП [24], наличие которой, в свою очередь, вероятно, фактор риска развития БДПК [11].

Еще одним показателем, средние значения которого в группах были отличны, был сывороточный уровень паратгормона (при ГУ он был достоверно выше). Можно предположить неслучайность этих результатов. Так, установлено, что у пациентов с подагрой значительно более высокие концентрации паратиреоидного гормона, чем у пациентов без подагры [25], а гиперпаратиреоз, в свою очередь, – один из самых мощных факторов, потенцирующих образование кристаллов ПФК и развитие БДПК [11]. И хотя, по нашим данным, достоверных различий в частоте выявления гиперпаратиреоза в группах выявлено не было (при ГУ гиперпаратиреоз выявлялся в 13,3 % случаев, в отсутствие оной – 7,9 % [$p=0,02$]), это можно объяснить небольшим объемом выборки.

Особенностью пациентов с БДПК при сочетании с ГУ было также более частое наличие хронического артрита, больший уровень МК в сыворотке крови, а также более

частое поражение голеностопных суставов. Если исходить из концепции участия МК в иммунных реакциях, в частности, в формировании стойкого системного воспаления (при ГУ уровни в крови СРБ, лейкоцитов, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-18 и многих других провоспалительных белков выше, чем при нормальном уровне МК), то следует полагать, что в условиях ГУ интенсивность иммунного ответа при микрокристаллическом воспалении будет также большей, особенно учитывая идентичность механизмов развития воспаления при депонировании кристаллов ПФК, уратов и растворенной МК [5].

В заключение можно предположить, что наличие предпосылок к сочетанию ГУ и БДПК (возраст, прием диуретиков, высокий уровень паратиреоидного гормона, наличие ХБП) предопределяет как высокую частоту ГУ при данной патологии, так и большую вероятность наличия сопутствующих заболеваний и обменных нарушений (ожирение, АГ, ХСН, СД2), а также создает предпосылки для хронизации и генерализации воспалительного процесса, обусловленного депонированием кристаллов ПФК.

Список литературы / References

- Rosenthal A.K., Ryan L.M. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374 (26): 2575–2584. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511117>
- Salaffi F., De Angelis R., Grassi W. MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (6): 819 <https://doi.org/10.1056/NEJMra151117828>.
- Neame R.L., Carr A.J., Muir K., Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (6): 513–518. <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.513>
- McCarty D.J. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med*. 1977 Aug; 87 (2): 241–2. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-2-240>
- Liu-Bryan R., Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine*. 2005; 72 (4): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.12.010>
- Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (8): 32–40. Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (8): 32–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>
- Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3737. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23 (1): 3737. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>
- Chandratne P., Sabido-Sauri R., Zhao S.S., Abhishek A. Gout, Hyperuricemia and Psoriatic Arthritis: An Evolving Conundrum. *Curr Rheumatol Rep*. 2025; 27 (1): 22. <https://doi.org/10.1007/s11926-025-01187-8>
- Parperis K., Constantinou A. Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition: Insights to Risks Factors and Associated Conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2024; 26 (11): 375–382. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01158-5>

Сведения об авторах

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Чикина Мария Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Желябина Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-5394-7869
Кузьмина Янина Игоревна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0009-0006-6138-9736

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Елисеев Максим Сергеевич. E-mail: elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В., Кузьмина Я.И. Клинические особенности пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии гиперурикемии (данные пилотного исследования). Медицинский алфавит. 2025; (9): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-18-22>

- Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Nava G.A., Martínez-Flores K. et al. Synovial fluid analysis for the enhanced clinical diagnosis of crystal arthropathies in a tertiary care institution. *Clin Rheumatol*. 2021; 40 (8): 3239–3246. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05610-0>
- Kleiber Balderrama C., Rosenthal A.K., Lans D. et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69 (9): 1400–1406. <https://doi.org/10.1002/acr.23160>
- McCarty D. «Pseudogout» In: *Arthritis and Allied conditions: a textbook of rheumatology*. Ed. Joseph Lee Hollander, M.D. – 7th ed. – Philadelphia: Lea & Febiger. 1966: 947–964.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (4): 563–570. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139105>
- Jaccard Y.B., Gerster J.C., Calame L. Mixed monosodium urate and calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. A review of seventeen cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996; 63 (5): 331–335.
- Oliverio F., Scanu A., Galozzi P. et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2013; 80 (3): 287–290. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.006>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–159. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014; 10 (1): 153–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
- Cipolletta E., Francioso F., Smerilli G. et al. Ultrasound reveals a high prevalence of CPPD in consecutive patients with knee pain. *Clin Rheumatol*. 2024; 43 (1): 435–441. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06805-3>
- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (7): 380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- Han Y., Yao M., Zhao H. et al. Exploration of the Interrelationship Between Serum Uric Acid, Gout, and Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in Middle Aged and Older People. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14 (7): e038723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038723>
- Abhishek A., Doherty S., Maciewicz R. et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (11): 1997–2002. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203400>
- Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17 (5–6): 397–414. <https://doi.org/10.1023/b:card.0000015855.02485.e3>
- Neame R.L., Carr A.J., Muir K., Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (6): 513–518. <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.513>
- Rho Y.H., Zhu Y., Zhang Y. et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (11): 2070–2074. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes204>
- Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018; 12 (1): 60–65. Eliseev M.S. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2018; 12 (1): 60–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>
- Mohammed E., Browne L.D., Kumar A.U.A. et al. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. *PLoS One*. 2019; 14 (1): e0210487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210487>

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Authors' contributions. All authors participated in the conception of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Статья поступила / Received 04.04.25
 Получена после рецензирования / Revised 08.04.25
 Принята к публикации / Accepted 10.04.25

About authors

Eliseev Maxim S., PhD Med, head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Chikina Maria N., PhD Med, junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Zhelyabina Olga V., junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-5394-7869
Kuzmina Yanina I., junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0009-0006-6138-9736

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Eliseev Maxim S. E-mail: elicmax@rambler.ru

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I. Clinical features in calcium pyrophosphate crystal deposition disease patients with hyperuricemia (data from a pilot study). *Medical alphabet*. 2025; (9): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-18-22>

