

# Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

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

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

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

**Контакты:** Екатерина Валериевна Ильиных; [kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)

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

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

*Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.*

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

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

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

**Contact:** Ekaterina Valerievna Ilyinkh; [kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)

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

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

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

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

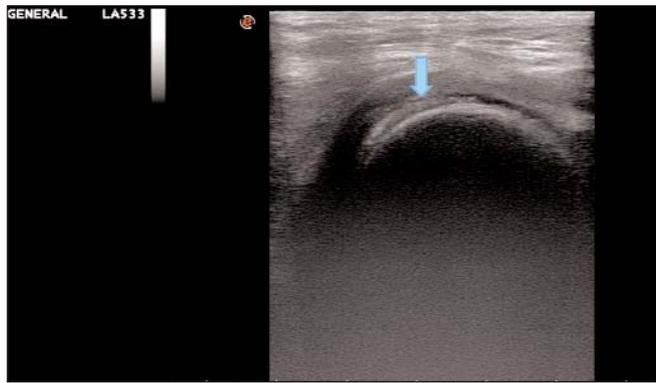
хин [8, 9]. Однако в ряде случаев такая терапия неэффективна при артрите. В настоящее время накапливаются данные о возможности применения метотрексата (МТ) у пациентов с хроническим артритом при БДПК, но результаты этих работ противоречивы [10–13].

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

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

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

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



**Рис. 1.** УЗИ коленных суставов<sup>1</sup>: «пунктирная» линия в толще хряща (признак хондрокальциноза, стрелка)



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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Исследование выполнено Севериновой М.В.

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

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

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

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

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Johnson K, Terkeltaub R. Inorganic pyrophosphate (PPI) in pathologic calcification of articular cartilage (review). *Front Biosci*. 2005 Jan 1;10:988-97. Print 2005 Jan 1.
- Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *Русский медицинский журнал*. 2012;(7):350-3. [Barskova VG. Diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(7):350-3. (In Russ.)].
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7.
- Tedeschi SK. Issues in CPPD Nomenclature and Classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 25;21(9):49. doi: 10.1007/s11926-019-0847-4.
- Bencardino JT, Hassankhani A. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003 Sep;7(3):175-85.
- Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20.
- Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986 Aug;13(4):804-5.
- Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-52. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
- Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):688-92.
- Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотреката у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196-201. [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196-201. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
- Doan TH, Chevalier X, Leparc JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2210-1. doi: 10.1002/art.23552.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug;18(5):234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471.
- Cheung HS. Calcium crystal effects on the cells of the joint: implications for pathogenesis of disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 May;12(3):223-7.
- Dalbeth N, Haskard DO. Inflammation and tissue damage in crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):314-8.
- Cheung HS. Biologic effects of calcium-containing crystals [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):336-40.
- Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun;57(2):163-72.
- Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 May;11(3):226-32.
- Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 1993; 36:1028]. *Arthritis Rheum*. 1993 May;36(5):613-9.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Campillo-Gimenez L, Renaudin F, Jalabert M, et al. Inflammatory Potential of Four Different Phases of Calcium Pyrophosphate Relies on NF- $\kappa$ B Activation and MAPK Pathways. *Front Immunol*. 2018 Oct 9;9:2248. doi: 10.3389/fimmu.2018.02248.eCollection 2018.

Поступила 1.09.2019

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