

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, О.П. Борткевич, д.м.н., професор, Ю.В. Білявська, к.м.н., ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Останні науково-практичні досягнення у виявленні та діагностиці ревматичної поліміалгії та синдрому Шегрена

2012 рік у ревматології був досить плідним та відзначився низкою досягнень: незалежно одна від одної Європейська антиревматична ліга (EULAR) та Американська колегія ревматологів (ACR) розробили рекомендації щодо виявлення та лікування люпус-нефриту, робоча група EULAR створила настанову з ведення хворих на псоріатичний артрит, ACR оновила рекомендації щодо підходів до лікування остеоартрозу, розробила нові класифікаційні критерії ревматичної поліміалгії – РПМ (Dasgupta et al., 2012) та синдрому Шегрена (Shiboski et al., 2012). Саме на науково-практичній цінності останніх варто зупинитися більш детально.

Добре відомо, що РПМ є найбільш частим запальним ревматичним захворюванням осіб похилого віку, з метою лікування якого призначаються порівняно тривалі курси глюкокортикоїдів – ГК (Salvarani et al., 2012). Тактика ведення хворих на РПМ є варіабельною, що зумовлено відсутністю чітко сформульованих підходів до виявлення, діагностики, розуміння особливостей перебігу та терапії на етапі як первинної, так і вторинної ланки надання медичної допомоги. Відсутність будь-яких лабораторних тестів, неспецифічність прозапальних маркерів призводять до того, що клініцисти досить часто розглядають ефективність емпіричного призначення ГК як основний критерій підтвердження діагнозу (Salvarani et al., 2012).

Труднощі діагностики РПМ зумовлені неспецифічністю основних клінічних ознак захворювання. Так, біль у проксимальних відділах кінцівок та синдром ранкової скрутості можуть асоціюватися

з низкою інших ревматологічних станів у осіб похилого віку. Водночас більше половини хворих на РПМ мають симптоми ураження дистальних відділів кінцівок, зокрема периферичний артрит, припухання кистей та клінічні прояви тунельного синдрому зап'ястка (Gonzalez-Gay M.A. et al., 1996). Поліміалгічні прояви можуть бути симптомами пізніх стадій ревматоїдного артриту та серонегативних спондилоартритів, а також у 10-30% випадків асоціюються з гігантсклітинним артеріїтом (Weyand S.M. et al., 2003). Значно ускладнюють ведення пацієнтів з РПМ гетерогенність перебігу захворювання, невизначеність параметрів оцінки активності процесу та висока вірогідність альтернативних діагнозів протягом усього періоду спостереження.

Вважається, що позитивний ефект від призначення низьких доз ГК є патогномонічною ознакою РПМ, проте доказова база на користь цього твердження незначна. За результатами низької спостережень встановлено, що через 3 тиж після призначення преднізолону в добовій дозі 15 мг лише у 55% пацієнтів зафіксовано повну відповідь на призначене лікування

(Hutchings A. et al., 2007). Це, у свою чергу, свідчить про доцільність пошуку нових, більш ефективних агентів у хворих на РПМ.

Відсутність стандартизованих класифікаційних критеріїв є основним гальмуючим фактором розробки раціональних терапевтичних підходів, що також зумовлює труднощі під час оцінки стану пацієнтів у клінічних дослідженнях.

Ще 2005 року під егідою ACR було створено робочу групу, основною метою діяльності якої було визначено пошук найбільш чутливих та специфічних критеріїв, що, з одного боку, дозволять виявляти пацієнтів з РПМ, а з іншого – нададуть можливість формувати гомогенні групи хворих для проведення клінічних досліджень. Крім того, потреба в розробці класифікаційних критеріїв була зумовлена необхідністю класифікації клінічного синдрому як чітко відокремленої нозологічної одиниці, а також здійснення порівняння груп пацієнтів з РПМ у популяціях різних країн і прогнозування віддалених наслідків хвороби та відповіді на окремі терапевтичні схеми.

Результати міжнародного мультицентрового проспективного дослідження було опубліковано 2012 року (Dasgupta et al., 2012). Автори чітко визначили характеристики цільової популяції пацієнтів, які можна використовувати як нові класифікаційні критерії РПМ.

Це мають бути особи:

- віком 50 років і старші;
- із вперше виявленим (<12 тиж) двобічним болем у плечовому суглобі;
- зі збільшенням величин гострофазових реактивних (швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка) вище референтних значень.

За наявності перелічених ознак, а також у разі відсутності будь-яких інших альтернативних пояснень розвитку зазначених симптомів можливе використання бальною класифікаційного алгоритму РПМ (табл. 1).

Ці клінічні, лабораторні й УЗ-ознаки за умови їх застосування у прийнятній популяції пацієнтів дозволяють ідентифікувати хворих на РПМ, яким необхідне призначення ГК. За бальною шкалою 0-6 (без використання УЗД) та 0-8 (з використанням УЗД) за відсутності конкуруючих діагнозів оцінка в 4 бали й більше (без проведення УЗД) та 5 балів і більше (з використанням УЗД) дає змогу класифікувати стан пацієнта як РПМ.

Експертами робочої групи також було оцінено валідність нових критеріїв РПМ. Так, у разі застосування бальної шкали без УЗД оцінка в 4 бали стосовно диференціювання РПМ від групи порівняння мала рівень чутливості 68%, специфічності – 78%; за умови використання УЗД та встановлення пограничної оцінки у 5 балів чутливість становила 66%, специфічність – 88%. З урахуванням цих показників було визначено, що використання стандартизованого УЗД значно підвищує специфічність та інформативність запропонованих критеріїв у виявленні та диференціюванні РПМ від інших запальних станів. Так, типовими УЗ-ознаками для хворих на РПМ були патологічні зміни у плечовому суглобі (переважно субдельтоїдний бурсит та теносиновіт m. biceps) (рис. 1) і найчастіше – у кульшовому суглобі (рис. 2).

На думку експертів, розроблені класифікаційні критерії є потенційно корисними для включення пацієнтів у клінічні дослідження, які мають на меті розробку й оцінку ефективності новітніх стратегій лікування РПМ, а також вивчення відстрочених наслідків у більш гомогенних групах хворих. Так, за результатами одночасно проведеного проспективного дослідження було доведено, що навіть у пацієнтів із типовим перебігом РПМ відповідь на терапію ГК може істотно відрізнитися, а отже, ефективність такого лікування не залежить від класифікаційних характеристик хворого. Це збігається з аналогічними даними про особливості перебігу інших ревматологічних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, у разі яких фенотипово ідентичні пацієнти демонструють різні варіанти відповіді на хворобомодифікуючі засоби. Проте автори наголошують, що зазначені критерії насамперед є класифікаційними, і наразі не валідизовані як діагностичні.

Іншою патологією, у підходах до виявлення та діагностики якої було досягнуто успіху, є синдром Шегрена. Як відомо, синдром Шегрена – це мультисистемне аутоімунне захворювання, яке характеризується розвитком гіпофункції слинних та слізних залоз. Синдром Шегрена належить до таких станів, які, з одного боку, досить часто зустрічаються в повсякденній ревматологічній

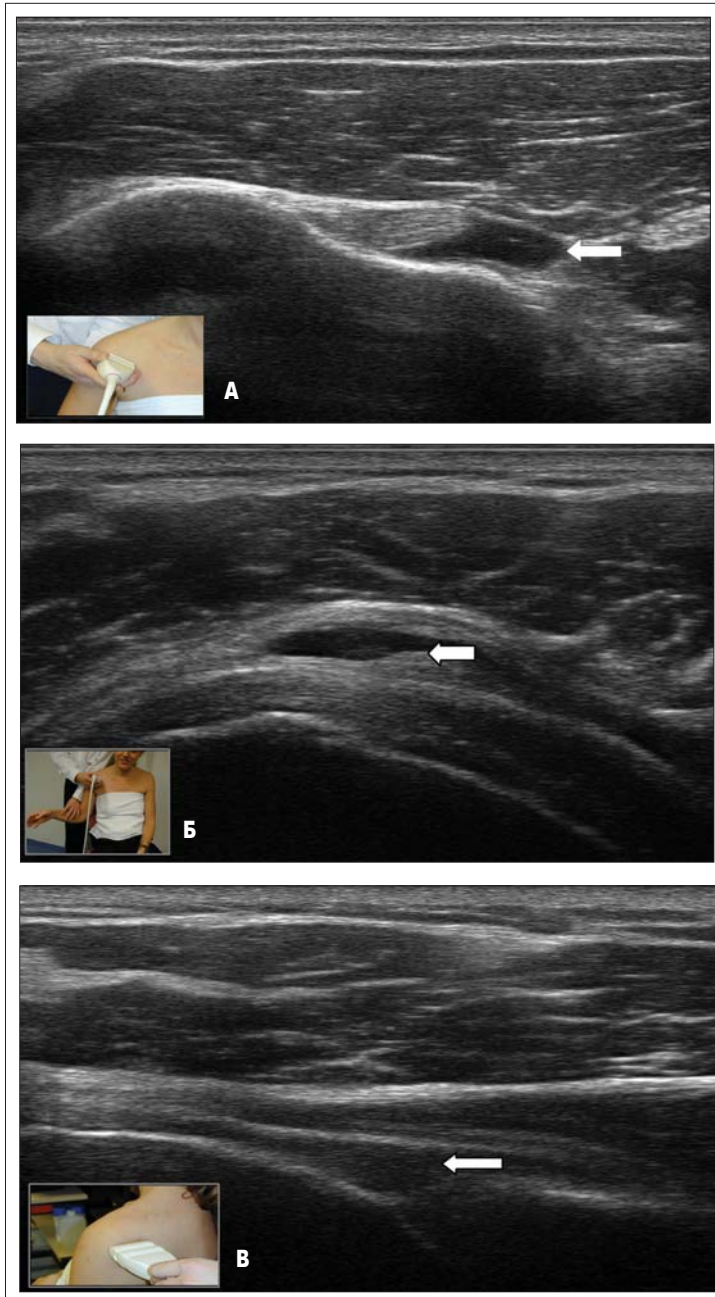


Рис. 1. Типові патологічні зміни у плечовому суглобі у хворих на РПМ

- А) УЗ-ознаки теносиновіту довгої голівки m. biceps.
Б) УЗ-ознаки субдельтоїдного бурситу.
В) УЗ-ознаки випоту у плечовому суглобі.

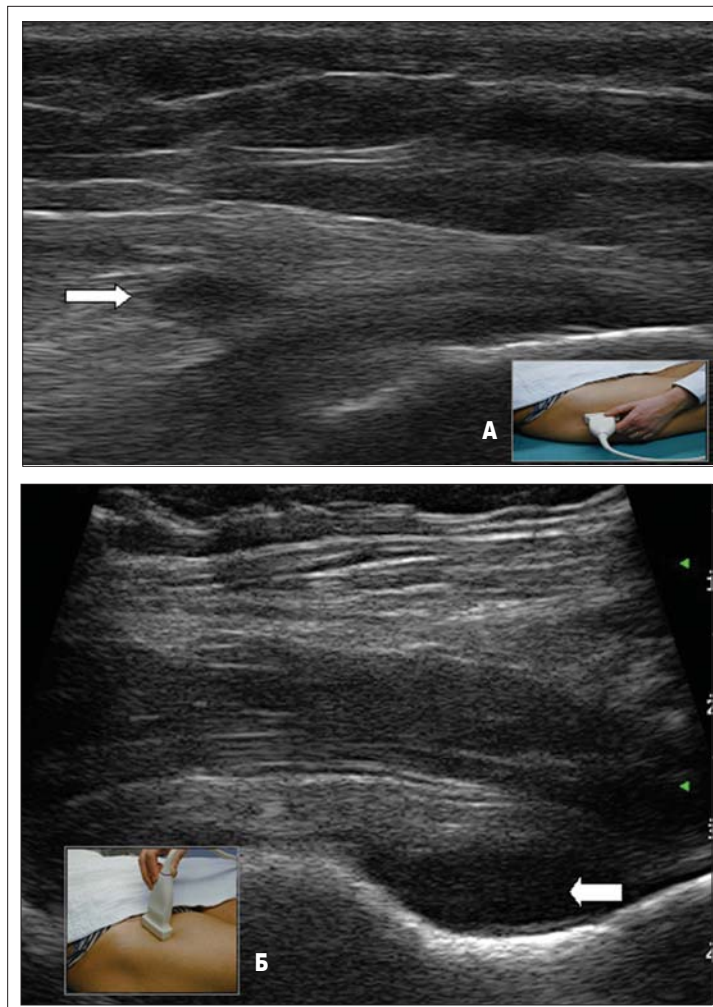
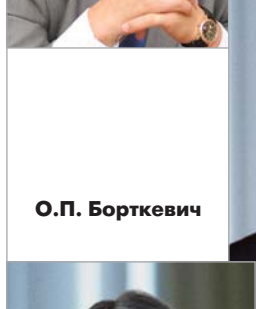


Рис. 2. Типові патологічні зміни у кульшовому суглобі у хворих на РПМ

- А. УЗ-ознаки бурситу в ділянці трохантера.
Б. УЗ-ознаки випоту в кульшовому суглобі.



В.М. Коваленко



О.П. Борткевич



Ю.В. Білявська



практиці, а з іншого – для вибору оптимальної діагностично-лікувальної тактики потребують суміжного спостереження у офтальмологів та фахівців, які спеціалізуються на щелепно-лицьовій патології. Саме мультидисциплінарний аспект хвороби, відсутність золотого стандарту в діагностичних підходах зумовили необхідність розробки та валідації класифікаційних критеріїв.

У першу чергу експертами робочої групи під егідою ACR було сформульовано характеристики, які стали основою дефініції синдрому Шегрена. На підставі консенсусного рішення визначено, що синдром Шегрена – це:

- системне поліорганне аутоімунне захворювання;
- стан, який має хронічний прогресуючий перебіг та характеризується, але не обмежується секреторною дисфункцією.

небезпечні побічні явища та вплив на коморбідний фон пацієнта, необхідне проведення масштабних клінічних досліджень, критерії включення до яких мають бути чітко визначеними, простими та характеризуватися достатнім рівнем специфічності. Експерти робочої групи також звертали увагу на той факт, що критерії мають базуватися на загальнодоступних об'єктивних тестах, які чітко асоціюються із системними/аутоімунними проявами та окремими симптомами ураження (офтальмологічними, з боку ротової порожнини). Для реалізації цього завдання було проаналізовано реєстр близько 1618 пацієнтів із синдромом Шегрена (SIC-SA реєстр).

У результаті консенсусу міжнародної мультидисциплінарної команди експертів, до якої, окрім ревматологів, офтальмологів та фахівців із щелепно-лицьової патології, увійшли епідеміологи та статистики, було сформульовано попередні класифікаційні критерії синдрому Шегрена (табл. 2).

Перед застосуванням наведених критеріїв синдрому Шегрена з урахуванням можливості перехресної клінічної симптоматики у пацієнтів необхідно виключати такі стани:

- опроміненням ділянки голови, шії в анамнезі;
- вірусний гепатит С;
- набутий синдром імунодефіциту;
- саркоїдоз;
- амілоїдоз;
- синдром «трансплантат проти господаря»;
- Ig4-асоційований стан.

Валідність розроблених критеріїв було перевірено на 303 пацієнтах, і встановлено, що чутливість становила 92,5% (95% довірчий інтервал 80-98,4), специфічність – 95, 4% (95% ДІ 92,2-97,6).

Ще донедавна обмеженість терапевтичних підходів у хворих на синдром Шегрена зумовлювала те, що розробка класифікаційних критеріїв мала на меті

Таблиця 1. Попередні класифікаційні критерії РПМ

Симптоми	Бали без УЗД	Бали з УЗД
Тривалість ранкової скруті >45 хв	2	2
Біль або обмеження рухливості кульшового суглоба	1	1
Відсутність РФ та АЦЦП	2	2
Відсутність залучення інших суглобів	1	1
Щонайменше один плечовий суглоб із субдельтоїдним бурситом та/або теносиновітом m. biceps, та/або синовітом плечового суглоба (заднім чи аксиллярним) і щонайменше один кульшовий суглоб із синовітом та бурситом трохантера	НД	1
Обидва плечові суглоби із субдельтоїдним бурситом, теносиновітом m. biceps або синовітом плечового суглоба	НД	1

Примітка: УЗД – ультразвукове дослідження; РФ – ревматоїдний фактор; АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду; НД – немає даних.

Таблиця 2. Класифікаційні критерії синдрому Шегрена

Класифікаційним критеріям синдрому Шегрена відповідають пацієнти з типовими симптомами/синдромами, які мають щонайменше дві з трьох ознак:
1. Серопозитивні результати anti-SSA/Ro та/або anti-SSB/La, або позитивні результати визначення РФ та титр АНА 1:320 у сироватці крові
2. Вогнищевий лімфоцитарний сіалоаденіт за результатами біопсії слинних залоз (з підрахунком вогнищ згідно з прийнятими гістопатологічними методами з фокус-числом $\geq 1/4 \text{ мм}^2$)
3. Сухий кератокон'юнктивіт з очним контрастним числом $\geq 3^{**}$ (за умови виключення пацієнтів, які використовують очні краплі від глаукоми; тих, яким виконували офтальмологічні оперативні втручання протягом останніх п'яти років)

Примітки: * з використанням гістопатологічних визначень та підрахунком фокус-числа, як описано раніше [Daniels T.E. et al., 2011]; ** з використанням очного контрастного числа, як описано раніше [Whitcher J.P. et al., 2009].

Незважаючи на те що починаючи з 1965 року було опубліковано 11 варіантів різноманітних класифікаційних та діагностичних критеріїв синдрому Шегрена, жодні з них не було схвалено ані ACR, ані EULAR.

Необхідність розробки нових класифікаційних критеріїв була також зумовлена потребою у стандартизації підходів до визначення та вибору терапевтичних стратегій, включаючи ініціацію лікування біологічними агентами. Для визначення ефективності та безпеки останніх, враховуючи потенційно

насамперед задовольнити потреби епідеміологічних досліджень. Поява нових біологічних імуномодельючих агентів та потенційна можливість їх використання в терапії синдрому Шегрена суттєво підвищили потребу в створенні чітких класифікаційних критеріїв. Валідність нових класифікаційних критеріїв ACR, підтверджена в тому числі й результатами аналізів на інших вибірках хворих, дозволяє рекомендувати їх як критерії включення до клінічних досліджень.

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології
Харьковского национального медицинского университета

Глюкокортикоидіндуцирований остеопороз

Продолжение. Начало на стр. 72.

Для профилактики и терапии ГКИ-ОП применяют препараты с антирезорбтивным (антикатаболическим) эффектом или с анаболическим (повышающим костеобразование) действием.

Антирезорбтивные средства. Антирезорбтивные препараты ингибируют активность остеокластов, уменьшают костную резорбцию и предупреждают неблагоприятные эффекты ГК на жизнеспособность остеобластов и остеоцитов, благодаря чему снижается риск переломов. Существенно замедляют быструю потерю костной массы в начале терапии ГК могут активные метаболиты витамина D₃, такие как кальцитриол (0,25-0,5 мкг/сут). Результаты плацебо-контролируемых исследований и данные метаанализа свидетельствуют о том, что лечение БФ приводит к дозозависимому увеличению МПКТ и снижению риска позвоночных и позвоночных переломов на 30-50% у больных с первичным и ГКИ-ОП.

В метаанализе, включившем 13 клинических исследований с участием 842 пациентов, изучена эффективность БФ для предупреждения и лечения потери костной массы, вызванной приемом ГК. Результаты были представлены в виде средневзвешенной разницы процентного изменения в МПКТ группой, принимавшей БФ, и группой плацебо. Установлено, что в поясничном отделе позвоночника средняя разница МПКТ составила 4,3% (95% ДИ от 2,7 до 5,9). В шейке бедренной кости средневзвешенная разница составила 2,1% (95% ДИ от 0,01 до 3,8). Отмечена тенденция к 24% уменьшению количества переломов позвоночника. В настоящее время БФ рассматриваются как препараты первой линии при лечении ГКИ-ОП. Наибольший объем информации касается эффективного применения алендроната, ризедроната и золедроната, которые и рекомендованы для профилактики и лечения ГКИ-ОП в большинстве развитых стран. Предполагается, что механизм защитного действия БФ у больных с ГКИ-ОП заключается не только в ускорении апоптоза остеокластов, но в замедлении апоптоза остеоцитов, что показано на примере алендроната. Промонстрировано, что прекращение приема БФ до завершения терапии ГК ведет к существенной потере МПКТ, что позволило рекомендовать лечение БФ на протяжении всего курса терапии ГК. Не следует забывать, что эффективность БФ может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D.

В случае непереносимости пероральной терапии БФ переходят к внутривенным формам препаратов (памидронат и золедроновая кислота). Эффективность золедроновой кислоты изучена в исследовании HORIZON-GIO в сравнении с пероральным БФ ризедронатом. В исследовании вошли больные обоего пола, как длительно (>3 мес) принимающие ГК в дозе $\geq 7,5 \text{ мг/сут}$ (группа лечения), так и только начавшие их прием (группа профилактики). Пациенты имели различные заболевания, требующие длительной терапии ГК, но наиболее часто регистрировали ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку и бронхиальную астму. При этом средние показатели МПКТ у больных, включенных в исследование, в группе лечения соответствовали остеопении (Т-критерий поясничного отдела позвоночника -1,34 (1,34) SD), а группе профилактики – нормальным значениям (-0,95 (1,45) SD). Через год в основной группе отмечена более высокая динамика МПКТ при отсутствии существенных различий по количеству переломов.

Анаболические препараты. Особое место в лечении тяжелого ОП занимает паратиреоидный гормон, оказывающий в малых дозах при прерывистом режиме введения анаболический эффект. Экспериментально установлено, что интермиттирующее введение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека блокирует ГК-индуцированную супрессию образования костной ткани и увеличивает костную массу. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 1637 женщин с постменопаузальным ОП, дополнительное назначение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека (ПТГ 1-34, терипаратид) приводило к значительному снижению риска переломов позвоночника, тяжелых переломов позвонков и внепозвоночных переломов на фоне существенного увеличения МПКТ. Однако эффективность этого лекарственного средства при ГКИ-ОП не изучена.

Рекомендации

Поскольку женщины в постменопаузе, принимающие системные ГК, имеют самый высокий риск потери костной массы и переломов позвонков, им необходимо проводить профилактику ГКИ-ОП. У мужчин и женщин в пременопаузе мероприятия по профилактике ОП зависят от таких факторов, как МПКТ, предполагаемая длительность приема и доза ГК. БФ (алендронат и ризедронат) являются препаратами выбора для первичной профилактики ГКИ-ОП. При непереносимости пероральной терапии БФ следует рассмотреть возможность использования кальцитриола или внутривенного введения золедроновой кислоты. Всем пациентам, принимающим ГК, рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D.

Пациентам, длительно принимающим низкие дозы ГК (<7,5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону), для предупреждения снижения потери костной массы может быть достаточно терапии препаратами кальция в комбинации с витамином D₃. Однако при снижении МПКТ или у лиц с высоким риском переломов (переломы в анамнезе, МПКТ <-1,5) также следует назначить пероральную терапию БФ. Длительность мероприятий по профилактике ГКИ-ОП определяется продолжительностью приема и дозой ГК (>5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону).

Таким образом, актуальность проблемы ГКИ-ОП не вызывает сомнений. В то же время определенным препятствием для улучшения оказания помощи таким пациентам является незнание частоты развития индуцированных ГК переломов или недостаточная уверенность в существовании эффективной профилактической терапии. Важно подчеркнуть, что пациенты, получающие ГК в дозе <7,5 мг/сут, также относятся к группе риска развития ГКИ-ОП. Основные мероприятия по первичной профилактике ГКИ-ОП, направленные на предупреждение потери костной ткани и раннюю диагностику ОП, следует проводить в начале (или сразу после начала) терапии ГК. Вторичная профилактика заключается в иницировании медикаментозной терапии, оказывающей остеопротекторное действие, у пациентов с установленным ГКИ-ОП. Мероприятия по профилактике и лечению ГКИ-ОП должны проводиться в соответствии с требованиями современных клинических рекомендаций.