

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЯХ

О.А. Антелава, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) — аутоиммунные заболевания скелетной мускулатуры неизвестной этиологии, которые относятся к системным заболеваниям соединительной ткани и объединяются общим термином — идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) [1].

Напомним, что ведущим клиническим признаком ПМ/ДМ является поражение поперечно-полосатой скелетной мускулатуры (слабость мышц плечевого и тазового поясов, проксимальных отделов конечностей, мышц шеи и спины, межреберных мышц и диафрагмы) [2]. При ДМ наблюдается поражение кожи, наиболее характерным проявлением которого является эритематозная сыпь на лице, волосистой части головы, груди, спине, эритема (папулы) Готтрона над поверхностью пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов, а также параорбитальный гелиотропный отек и фотосенсибилизация. Возможно также развитие феномена Рейно, ревматоидоподобного полиартрита, гипотонии пищевода, что сближают ПМ/ДМ с другими системными заболеваниями соединительной ткани [1,2]. Наиболее распространенным экстрамускулярным проявлением при ИВМ является развитие дыхательной недостаточности (20–55%), обусловленной интерстициальным поражением легких и слабостью дыхательной мускулатуры [3]. Основным параметром, характеризующим активность мышечного воспаления, является уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови [4,5].

Помимо глюкокортикоидов (ГК) и традиционных иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан и др.) [1,2], которые не всегда могут полностью индуцировать ремиссию болезни, в последние годы в терапии ПМ/ДМ находят применение новые препараты, такие как антогонисты фактора некроза опухоли (ФНО)α (инфликсимаб), блокаторы пролиферации В-клеток (ритуксимаб), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А) и др., эффективность которых описана, но не протестирована в рандомизированных клинических исследованиях [6].

Для наиболее точной оценки преимуществ и

недостатков традиционных и новых методов лечения ИВМ, проведения международных клинических исследований необходимо располагать надежными стандартизированными методами оценки активности и исходов болезни, которые широко используются при изучении, например, ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ).

В 2000г. создана международная мультидисциплинарная группа исследователей (экспертов) по оценке миозита и клинических исследований (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group — IMACS) под руководством профессора P. Plotz с участием Frederick W. Miller, Lisa G. Rider и David A. Isenberg [National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) in the Mark O. Hatfield Clinical Research Center at the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA] [7].

Образованию IMACS предшествовала работа по сбору информации от врачей и пациентов, анализу проспективных исследований за период с 1966 по 2000 гг., продемонстрировавшая отсутствие общих стандартов в подходе к оценке активности болезни и вызванного ею повреждения [8]. Использовалось мануальное мышечное тестирование (ММТ) как основной критерий активности, без учета того факта, что ММТ не отличает активность от повреждения, а мышечная слабость может быть следствием как текущего воспаления, так и амиотрофии, фиброизирования или замещения мышечной ткани жировой. Число тестируемых мышечных групп и методы ММТ варьировали. Функциональную недостаточность определяли с помощью опросника Convey, оценивающего двигательную дневную активность в комплексе с ММТ [цит. по 9]. Одни авторы использовали только функциональный счет, другие включали в комплексный индекс определение мышечной силы, выносливости и функциональной недостаточности. Практически все исследователи широко использовали сывороточные ферменты, чаще всего — КФК. Функция легких в основном оценивалась по жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности СО. Оценивались также кожные изменения, капилляриты, акт глотания (по УЗИ мышц глотки). Динамика процесса оценивалась с помощью магнитнорезонансной томографии (МРТ) мышечной ткани [8]. Некоторые авторы опирались на морфологические данные [10].

Таким образом, до 2000 г. не существовало общепринятых стандартизированных подходов к оценке пациентов с ПМ/ДМ, что затрудняло, в частности, сравнение эффективности новых препаратов по данным различных авторов.

Работа IMACS направлена на разработку и активизацию стандартов тактики лечения и системы оценки активности болезни и ее исходов (повреждения) в результате как самого ПМ/ДМ, так и проведенной терапии. На сегодняшний день разработаны стандартизированные методы, использование которых целесообразно при проведении клинических исследований по ИВМ [11]. Результаты работы IMACS суммированы в обзоре C.V. Oddis [12], где предложены дефиниции *улучшения, ухудшения и ремиссии* болезни, ответа на терапию ГК, минимальной эффективной дозы ГК, временного промежутка, по которому определяется ответ на ГК [12].

Примечательно, что для диагноза ИВМ IMACS рекомендовано использование критериев A. Bohan and J.B. Peter 1975 г. [4,5], несмотря на существование других критериев, разработанных позднее, например K. Tanimoto и I.N. Targoff, F.W. Miller [13,14].

Предложены следующие дефиниции активности болезни и повреждения:

Активность рассматривается как частично или полностью обратимые явления, связанные непосредственно с воспалительным процессом в мышцах.

Повреждение расценивается как критерий исхода болезни, отражающий поствоспалительные кумулятивные необратимые изменения в мышцах и других органах (рубцевание, фиброз, амиотрофии, замещение жировой тканью), а также в результате проводимой терапии (стероидная катаракта, сахарный диабет, инфекционные осложнения и др.). Его оценка отражает динамику течения болезни и влияние долгосрочной фармакотерапии [7,11, 12,15].

Полный клинический ответ на терапию определяется как отсутствие признаков активности болезни на фоне продолжения проводимого лечения, а **полная клиническая ремиссия** — как отсутствие признаков активности миозита на фоне *отсутствия любой терапии в течение не менее 6-и месяцев*. [12]. В то же время у некоторых больных, отвечающих этим требованиям, может сохраняться мышечная слабость, обусловленная повреждением. В таком случае целесообразно проведение МРТ или биопсии мышцы для подтверждения отсутствия активности [12]. Результаты МРТ считаются хорошим индикатором повреждения мышечной ткани, позволяющим отличить его от активности. При воспалении визуализируется жидкость в мышечной ткани, коже, подкожной клетчатке; при повреждении — амиотрофии, жировая инфильтрация и фиброз [8,16].

Оценка больного ИВМ включает следующие параметры:

IMACS FORM 01: Общие сведения о больном.

IMACS FORM 02: Общая оценка активности врачом — по 10 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по 5-и балльной шкале Likert.

IMACS FORM 03: Общая оценка активности пациентом (или родителями) по ВАШ.

IMACS FORM 04: Мануальное мышечное тестирование — Manual Muscle Testing (MMT) Тестирование рекомендуется проводить по 10 — балльной шкале, преимущество которой заключается в большей чувствительности в отличие от ранее используемой — 5-и балльной. Тестируются аксиальные, проксимальные и дистальные группы мышц. Как и ранее, оценивается движение в горизонтальной плоскости, против гравитации и сопротивление силе давления тестирующего врача (табл.1,2). Тем не менее дискуссия о необходимом объеме мышечного тестирования продолжается по сей день. Так, в дополнение к MMT S. Agarwal и P.D. Kiey [17] предлагают использовать изотонические тесты. Это объясняется тем, что изометрические упражнения (MMT) оценивают только состояние *быстрых* мышечных волокон 2 типа, в то время как при ИВМ поражаются и *медленные* волокна 1 типа, отвечающие за выносливость. Для суммарной оценки функционального состояния мышечных волокон обоих типов авторы предлагают изотонические упражнения (модификация индекса Rikli и Jones, 1999) [18]. Пациентам предлагается тестирование с гирей весом 1 кг (для верхних конечностей) и вставание со стула (для нижних конечностей) максимально возможное количество раз за 30 сек [17].

IMACS FORM 05a: Анкета оценки здоровья для взрослых пациентов (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), оценка здоровья для детей: **IMACS FORM 05b:** Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) и **IMACS FORM 05 c** — шкала оценки миозита у детей: Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) [15].

IMACS FORM 06: Лабораторные данные: мышечные ферменты (КФК, альдолаза, АЛТ, АСТ, ЛДГ и креатинин в сыворотке крови). Примечательно, что при длительном течении болезни и снижении мышечной массы наблюдается снижение креатинина, тем не менее его уровень не является чувствительным показателем мышечной атрофии [8].

IMACS FORM 07a и **IMACS FORM 07b:** активность болезни — Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) [7,19,20]. Это комбинированный индекс, оценивающий экстрамускулярную и мышечную активность болезни, включающий **МЮОАСТ** (оценка поражения каждой из систем по ВАШ, модифицирован из индекса оценки активности васкулита) и **MITAX** (индекс активности болезни, выраженность которой *определяет необходимую интенсивность лечения*, модифицирован из индекса активности СКВ — BILAG).

Таблица 1

ГРАДАЦИЯ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ В БАЛЛАХ*

баллы	Выполняемые движения
Нет движения	
0	Не определяется никакого сокращения
T	Пальпируется сухожилие сокращающейся мышцы или незначительное сокращение мышцы, но при этом нет никакого движения конечности (сокращение без движения)
Движение в горизонтальной плоскости	
1	Частичный объем движения в горизонтальной плоскости
2	Полный объем движения в горизонтальной плоскости
Движение против гравитации	
3	Частичное движение против гравитации
4	Полное движение с постепенным <i>непроизвольным</i> опусканием конечности
5	Больной удерживает позицию, <i>но не может сопротивляться давлению врача</i>
6	Больной удерживает позицию против легкого давления врача
7	Больной удерживает позицию при давлении врача <i>от легко до умеренного</i>
8	Больной удерживает конечность при <i>умеренном давлении</i> врача
9	Больной удерживает позицию при давлении врача <i>от умеренного до сильного</i>
10	Больной удерживает позицию против <i>сильного</i> давления врача

*Модифицировано на основе Florens P. and Kendall, 1993.

MITAX включает цифровую (0-4) и буквенную (A-E) оценки.

IMACS FORM 08: Индекс мышечного повреждения – Myositis Damage Index (MDI), комплексный индекс, включающий: *тяжесть повреждения* (цифровая оценка) и *выраженность (серьезность) повреждения* (оценка по ВАШ) (модифицирован из индекса повреждения при СКВ – SLICC/ACR [7]).

IMACS FORM 09: Общая оценка повреждения пациентом по ВАШ.

IMACS FORM 10: Общая оценка повреждения пациентом (или родителями) ВАШ/Likert [19].

Оценивается также качество жизни -SF-36/CHQ (у взрослых и детей).

Таблица 2

ГРУППЫ ТЕСТИРУЕМЫХ МЫШЦ.

Аксиальные мышцы	Проксимальные мышцы
1. Сгибатели шеи **	7.Трапецевидные мышцы
2. Разгибатели шеи	8.Дельтовидные (средняя порция)**
Дистальные мышцы	9.Двуглавая мышца плеча **
3. Разгибатели кисти**	10.Большая ягодичная мышца **
4. Сгибатели кисти	11.Средняя ягодичная мышца **
5. Тыльные сгибатели стопы**	12.Подвздошно-поясничная мышца
6. Плантарные сгибатели стопы	13. Мышцы, сухожилия которых ограничивают подколенную ямку
	14.Четырехглавая мышца бедра **

**ММТ 8 – это набор из 8-и обозначенных звездочкой мышц (потенциальный счет от 0 до 80). Оценивается обычно справа. Если тестирование справа невозможно, тестируют слева.

Аксиальный счет (0-20 баллов). Состоит из суммы результатов тестирования сгибателей и разгибателей шеи.

Проксимальный счет (0-160 баллов). Состоит из суммы двустороннего тестирования 8-и проксимальных мышечных групп.

Дистальный счет (0-80 баллов). Состоит из суммы двустороннего тестирования 4-х мышечных групп.

Общий счет (ММТ 24) (0-260 баллов). Сумма аксиального, дистального и проксимального индексов.

Критерии исхода болезни используются для оценки (не)эффективности терапии [12].

В случае **улучшения** положительная динамика должна наблюдаться в любых 3 из 6 основных параметров оценки (IMACS FORM: 4,5,6,7а,7б,8) при обязательном улучшении ММТ на $\geq 20\%$, при условии ухудшения не более 2-х параметров на $\leq 25\%$.

Критерии ухудшения включают: 1- ухудшение общей активности по ВАШ ≥ 2 см и ухудшение по ММТ $\geq 20\%$; 2- ухудшение глобальной экстрамускулярной активности ≥ 2 см по ВАШ, 3- ухудшение любых 3х из 6 параметров $\geq 30\%$.

Таким образом, в последние годы разработаны новые методы оценки активности и повреждения при ИВМ, что способствует улучшению взаимопонимания исследователей различных стран благодаря возможности стандартизации дизайна клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Штутман В.З, Саложин К.В. с соавт. Клинико — иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клин.мед., 1995, 2, 3-8.
2. Идиопатические воспалительные миопатии. Клинические рекомендации. Ревматология. Гл.ред. чл.-корр. РАМН Е.Л.Насонов. М.,2005, 192-201
3. Tazelaar H.D., Viggiano R.V., Pickersgill J., Colby T.V. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Am.Rev.Resp.Dis.,1990, 141, 727-730.
4. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N. Engl. J. Med., 1975, 292, 344-347.
5. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N. Engl. J. Med., 1975; 292, 403-407.
6. Mastaglia F.L., Zilko P.J. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. J. Clin. Neurosci, 2003, 10, 1, 99-101.
7. Isenberg D.A., Allen E., Farewell V. et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. Rheumatology (Oxford), 2004, 43, 1, 49-54.
8. Miller F.W., Rider L.G., Chung Y.L. et al. International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group, Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology (Oxford), 2001, 40, 11, 1262-1273.
9. Adams E.M. Pucino F., Yarboro C. et al. A pilot study: use of fludaabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. J. Rheumatology, 1999, 26, 352-360.
10. Dalakas M., Illa I. Dambrosia J. et al. Controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1993-2000
11. Miller F.W., Rider L.G., Feldman. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Arthr. Rheum., 1997, 40, 11, 1976-1983.
12. Oddis C.V., Outcomes and disease activity measures for assessing treatments in the idiopathic inflammatory myopathies. Curr. Rheumatol. Rep., 2005, 7, 87-93.
13. Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1995, 22, 668-674.
14. Targoff I.N, Miller F.W., Medsger T.A. et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr. Opin. Rheumatol., 1997, 9, 527-535.
15. Lovell D.J., Lindsley C.B., Rennebohm R.M. et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Arthr. Rheum., 1999 42, 10, 2213-2219.
16. Park J. H., Olsen N. J, King L. et al. Use of imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the myopathic variants of dermatomyositis. Arthr. Rheum., 1995, 38, 68-77.
17. Agarwal S., Kiey P.D. Two simple and valid tests of proximal muscle function, and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis. Rheumatol., 2006, 1, 6.
18. Rikli, Jones C.J. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. J. Aging Phys. Activity, 1999, 7, 162-181.
19. Pilkington C., Murray K., Isenberg D. et al. Development of disease activity and damage indices for myositis: Initial testing of four tools in juvenile dermatomyositis. Arthr. Rheum., 2001, 44, 294.
20. Rider L., Schiffenbauer A., Villalba M. et al. Extra muscular disease activity is frequent in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and does not correlate with other myositis activity measures. Arthr. Rheum., 2002, 46, 612 – 613.

Поступила 20.09.06