

W. Zhang
 M. Doherty
 E. Pascual
 T. Bardin
 V. Barskova
 P. Conaghan
 J. Gerster
 J. Jacobs
 B. Leeb
 F. Lioté
 G. McCarthy
 P. Netter
 G. Nuki
 F. Peres-Ruiz
 A. Pignone
 J. Pimentão
 L. Punzi
 E. Roddy
 T. Uhlig
 I. Zimmermann-Gòrska

Ключові слова:

подагра, сечова кислота, рекомендації, Європейська антиревматична ліга.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ЛІГИ: ДОКАЗОВИЙ ПІДХІД ЩОДО ПОДАГРИ. ЧАСТИНА 1. ДІАГНОСТИКА: ЗВІТ СПЕЦІАЛЬНОЇ КОМІСІЇ ПОСТІЙНОГО КОМІТЕТУ З МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ВКЛЮЧАЮЧИ ТЕРАПЕВТИЧНІ (ESCLISIT)*

Резюме. *Мета.* Розробити доказово обґрунтовані рекомендації щодо діагностики подагри.

Методи. До міждисциплінарної групи з розробки настанови увійшли 19 ревматологів, 1 медичний експерт з клінічних досліджень, які представляли 13 європейських країн. Із застосуванням методу досягнення консенсусу Дельфі було узгоджено 10 заключних рекомендацій.

Дослідження даних доказової медицини проводили систематично за кожною пропозицією. За можливістю визначали чутливість, специфічність, частотне співвідношення (LR), ефективність затрат. Відносний і абсолютний ризик визначали за факторами ризику та супутніми захворюваннями, що асоціюються з подагрою. Якість даних категоризували відповідно до ієрархії доказів. Силу рекомендацій оцінювали за допомогою традиційної та візуальної аналогової шкали.

Результати. Після 3 раундів Дельфі було визначено 10 основних пропозицій, що включали дебют захворювання, виявлення кристалів урату, біохімічні дослідження, рентгенографію, оцінку факторів ризику, наявність супутніх захворювань. Частота виявлення кристалів урату нерівномірна, потребує певних навичок, однак часто позитивна за наявності симптомів подагри (LR 567 (95% довірчий інтервал (ДІ) 35,5 до 9053)). Класичне ураження суглобів стопи і наявність тофусів мають найбільше діагностичне значення при подагрі (LR 30,64 (95% ДІ 20,51–45,77)) та (LR 39,95 (95% ДІ 21,06–75,79)) відповідно. Гіперурикемія — основний фактор ризику розвитку подагри може бути корисною при виявленні у пацієнтів серед популяції з нормальним рівнем урикемії (LR 9,74 (95% ДІ 7,45–12,72)). Водночас у деяких хворих на подагру концентрація сечової кислоти в крові в межах норми. Рентгенологічні методи обстеження не мають суттєвого значення при діагностиці подагри у зв'язку з пізнім розвитком рентгенологічних змін, таких як асиметричний набряк (LR 4,13 (95% ДІ 2,97–5,74)), субкортикальні кісти без ерозій (LR 6,39 (95% ДІ 3,00–13,57)). Рентгенологічні методи дослідження можна використовувати для диференційної діагностики хронічного подагричного артриту з іншими запальними ураженнями суглобів. Фактори ризику (стать, застосування діуретиків, вживання продуктів з підвищеним вмістом пуринів, алкоголь) та коморбідні захворювання (кардіоваскулярна патологія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння, хронічна ниркова недостатність) також асоціюються з подагрою. Сила рекомендацій змінювалася залежно від категорії доказовості наукових даних і думки експертів.

Висновок. На основі поєднання даних доказових наукових досліджень та консенсусу експертів розроблено 10 основних рекомендацій щодо діагностики подагри. Визначено рівень доказовості та силу рекомендацій для діагностичних тестів, факторів ризику і коморбідних захворювань.

*Рекомендації опубліковані в журналі «Annals of the Rheumatic Diseases» 17.05. 2006, 65: 1301–1311. Переклад Н.С. Бойчук (Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України) за сприяння представництва компанії.

ВСТУП

Подагра — це захворювання, яке розвивається в результаті накопичення кристалів сечової кислоти. На подагру хворіє приблизно 1–2% дорослого населення, це найчастіша причина розвитку запальних захворювань суглобів у чоловіків. Частота захворювання з віком зростає на 7% у чоловіків старше 65 років і на 3% у жінок старше 85 років (Lawrence R.C. et al., 1998). Незважаючи на відомий патогенез захворювання, подагру діагностують несвоєчасно, при можливості ефективного лікування рекомендована терапія частіше неоптимальна (Sturrock R.D., 2000; Neogi T. et al., 2004). Спеціальну комісію EULAR було створено для розробки рекомендацій щодо діагностики та лікування подагри. Вашій увазі представлена частина 1 проекту: рекомендації щодо діагностики подагри.

МЕТОДИ**Учасники**

Міждисциплінарну групу для розробки рекомендацій створено постійним комітетом Європейської антиревматичної ліги EULAR з міжнародних клінічних, в тому числі терапевтичних досліджень (ESCLISIT). У розробці взяли участь 19 ревматологів та 1 медичний експерт з клінічних досліджень, які представляли 13 країн Європи. Мета роботи комітету: 1) узгодження 10 ключових пропозицій щодо діагностики подагри; 2) визначення та критична оцінка даних наукових досліджень щодо діагностичних тестів, факторів ризику, супутніх захворювань, пов'язаних з подагрою; 3) створення рекомендацій, основаних на комбінації найкращих даних доказової бази та думці експерта.

Консенсус експертів

Кожний учасник незалежно вніс 10 пропозицій, що відображають клінічні аспекти діагностики подагри. Узгодження пропозицій експертів досягнуто за допомогою методу Дельфі. Первинні пропозиції були зведені до одного переліку, а схожі об'єднані. Перелік повернули експертам із проханням вибрати 10 найважливіших критеріїв. Пропозиції, відібрані більшістю членів комітету, залишались, а пропозиції, відібрані 1/3 експертів, автоматично відхилялись. Пропозиції, підтримані менш ніж половиною, проте більше ніж 3 експертами, приймали і направляли у наступний раунд Дельфі. Процедура повторювали до узгодження 10 критеріїв.

Систематичний пошук літератури

Систематичний пошук літератури, присвячений діагностиці та лікуванню подагри, опублікований від 1945 року до січня 2006 року, проводили з використанням даних MEDLINE (1966-), Old MEDLINE (1950-), EMBASE (1980-), CINAHL (1980-), Science Citation Index (1945-), Cochrane Library (1996-). Пошук був як узагальненим, так і специфічним щодо пропозицій. Стратегія узагальненого методу по-

шуку складалась із двох основних компонентів: пошук усіх можливих варіантів терміну «подагра» в базі даних (Додаток 1) та таких типів дослідження: систематичних оглядів, метааналізів, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)/контрольованих досліджень (КД), неконтрольованих досліджень, когортних досліджень, досліджень типу випадок–контроль, перехресних досліджень, а також економічної оцінки (Додаток 2). Докладно з Додатками 1 і 2 можна ознайомитися за адресою <http://www.annrheumdis.com/supplemental>. Обидва методи пошуку були поєднані для вивчення даних усіх можливих наукових досліджень щодо подагри. Результати пошуку були повідомлені членам комітету перед раундом Дельфі.

Після раундів Дельфі проведено специфічний для кожної пропозиції пошук з метою ідентифікації доказовості. Стратегія пошуку включала будь-які варіанти терміну «подагра» (див. Додаток 1) та усі існуючі терміни за кожною пропозицією. Наприклад, для моноурату натрію (МУН) використані такі терміни, як «кристал моноурату натрію», «аналіз синовіальної рідини», «аспірація тофусу». Результати обох пошуків об'єднали, а дублюючу інформацію вилучили. Спочатку застосовували метод пошуку за медичними предметними рубриками в усіх можливих базах даних. Усі терміни пошуку за медичними предметними рубриками були систематизовані, додатково включали усі дослідження, які відповідали критеріям включення/виключення.

Пошук у Кокранівській бібліотеці здійснено за медичними предметними рубриками в базах Кокранівських оглядів, Кокранівського реєстру контрольованих досліджень, рефератів якісної оцінки систематичних оглядів, бази даних економічних оцінок Національної служби охорони здоров'я Великобританії, бази даних оцінки технологій в охороні здоров'я. Крім того, було виконано тематичний пошук за терміном «подагра».

Критерії включення/виключення

Проаналізовані лише дослідження з клінічними критеріями діагностики подагри. Дослідження із гіперурикемією розглядали, якщо рівень сечової кислоти визначали для діагностичних цілей або як фактор ризику виникнення подагри. Основну увагу було зосереджено на систематичних оглядах/метааналізах, РКД/КД, неконтрольованих, когортних дослідженнях, дослідженнях типу випадок–контроль, перехресних дослідженнях, а також економічній оцінці. Описання окремих випадків, дослідження на тваринах, оглядові статті розповідного характеру та коментарі не розглядали.

Рівень доказовості

Дані розподілили за категоріями відповідно до дизайну дослідження. Для діагностичних цілей, як правило, застосовують 3 типи досліджень: когортні дослідження, типу випадок–контроль та неконтрольовні описові дослідження. Дані систематичних оглядів/метааналізу підвищують рівень доказо-

вості порівняно з 1 дослідженням (табл. 1). Когортні дослідження на порядок вищі досліджень типу випадок–контроль, оскільки визначають ймовірність розвитку захворювання. У ході розробки використовували найкращі доступні дані. Наприклад, якщо питання може бути вирішене за допомогою даних категорії Ia (систематичний огляд когортних досліджень), то дослідження більш слабкого дизайну (когортні дослідження рівень IIa) не розглядали. Якщо виявляли більше ніж 1 систематичний огляд з одного питання, розглядали дані останнього.

Таблиця 1

Рівень доказовості

Ia	Метааналіз когортних досліджень
Ib	Метааналіз досліджень випадок–контроль
IIa	Когортні дослідження
IIb	Дослідження типу випадок–контроль
III	Дослідження описового характеру
IV	Думка експерта

МЕТОДИ

Обґрунтування

Діагностичні тести оцінювали щодо обґрунтованості та достовірності. Обґрунтованість визначали за допомогою чутливості та специфічності. Чутливість визначають за допомогою існуючих позитивних якостей, що ідентифікуються тестом (Altman D.G., Bland J.M., 1994). Ідеальний діагностичний тест має як специфічність, так і чутливість — це 100% чутливість. На практиці часті випадки, коли чутливість зростає, а специфічність зменшується. Наприклад, підвищення рівня сечової кислоти зменшує чутливість, проте збільшує специфічність при діагностуванні подагри. Використовуючи індекс чутливість/(1 - специфічність) ми підраховували частотне співвідношення (LR) (Deeks J.J., Altman D.G., 2004). Індекс LR визначає, у скільки разів більше чи менше пацієнти з подагрою тест-позитивні, ніж здорові особи. $LR > 1$ свідчить про зв'язок цього діагностичного тесту з подагрою, $LR < 1$ — про відсутність захворювання. $LR > 10$ або $< 0,1$ зумовлено наявністю досить масивної доказової бази, відповідно підтверджуючи чи спростовуючи діагноз (Deeks J.J. Altman D.G., 2004). Також LR дозволяє визначити ступінь ризику розвитку подагри для окремого пацієнта на основі факторів ризику для населення.

Достовірність

Достовірність діагностичного тесту оцінювали за допомогою статистичного та кореляційного аналізу.

Відносний і абсолютний ризик

Для факторів ризику розвитку подагри та коморбідних захворювань підраховували відносний (BP) та абсолютний ризик (AP). BP визначали на основі когортних (випадковий) та перехресних (переважний) досліджень. AP визначали в дослідженнях типу випадок–контроль (Kleinbaum D.G. et al., 1982). Обидва показники

відображають можливість розвитку подагри у пацієнта з факторами ризику і без них. $BP/AP = 1$ — немає ризику, $BP/AP > 1$ відображає позитивний, $BP/AP < 1$ негативний зв'язок між фактором ризику та розвитком подагри.

Оцінка економічної ефективності

Коефіцієнт ефективності додаткових затрат (КЕДЗ) (Incremental cost-effectiveness ratio — ICER) розраховували за різницею витрат двох діагностичних процедур. Наприклад, вартість добового аналізу сечі мінус вартість загального аналізу сечі, поділена на різні діагностичні показники (чутливість, специфічність, LR). Відповідно до дизайну дослідження оцінювали загальну вартість, дисконтування, часовий діапазон, ефективність.

Результати представлені точковою оцінкою (наприклад середнє значення) та 95% довірчим інтервалом (ДІ), якщо не визначався іншим чином. Статистичну обробку даних проводили (Whitehead A., Whitehead J., 1991) у разі виявлення більше ніж 1 визначення для 1 показника в однакових дослідженнях, а систематичний огляд був неможливий.

Сила рекомендацій

Силу рекомендацій визначали для кожної пропозиції. На цьому етапі написання рекомендацій можна призупинити до отримання згоди більшості членів робочої групи і для вирішення усіх сумнівів. Отже, затверджено 10 пропозицій, які увійшли до фінальної версії рекомендацій.

Силу рекомендацій визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) (Zhang W. et al., 2005). Кожного члена комітету просили відмітити на 100 мм шкалі ВАШ та оригінальній шкалі А–Е (А=повністю рекомендується, В=рекомендується, С=помірно рекомендується, D=слабо рекомендується, E=не рекомендується) силу рекомендацій для кожної пропозиції. Учасників просили за можливість оцінити на обох шкалах відповідно до даних наукових досліджень чутливість, специфічність, відносну частоту, ефективність витрат. Після чого розраховували середнє значення ВАШ, 95% ДІ або процент «повністю рекомендується (А) та рекомендується (В)» за оригінальною шкалою А–Е.

Напрямки майбутніх досліджень

Після досягнення консенсусу відносно 10 основних пропозицій щодо діагностики подагри кожному учаснику групи було запропоновано 10 пропозицій щодо програми майбутніх досліджень в цій галузі. Для досягнення консенсусу за 10 найважливішими темами використовували метод Дельфі. З цією метою застосовували ті самі критерії, що були використані при виборі діагностичних пропозицій (прийняття пропозиції, за яку проголосували понад 50% членів комітету; включення теми в наступний раунд Дельфі, якщо за неї проголосували більше 3 учасників та менше 50% членів групи).

Результати пошуку літератури

Тип пошуку	MEDLINE 1966–	Old MEDLINE 1950–1966	EMBASE 1980–	CINAHL 1980–	Science Citation Index 1945–	Cochrane 1996–	Загальна кількість
Систематичний огляд	2	0	15	1	3	27	48
РКД/КД	527	5	296	5	545	161	1539
Описове дослідження	565	1	453	8	606	0	1633
Економічна оцінка	17	0	56	3	18	2	96
УСЬОГО	1111	6	820	17	1172	190	3316

РЕЗУЛЬТАТИ

Пошук літератури

У результаті загального пошуку виявлено 3316 посилань. Детальний аналіз за базами пошуку наведено в табл. 2.

Після видалення повторів залишилось 2352 посилання. З них лише 181 клінічне дослідження відповідало критеріям включення/виключення, з яких 83 щодо діагностики, 86 — щодо лікування подагри, 12 — щодо діагностики та лікування. Розглядали також огляди, коментарі, редакторські статті, описання випадків захворювання. На рис. 1 наведено співвідношення методів діагностики подагри, а на рис. 2 — дизайн досліджень.

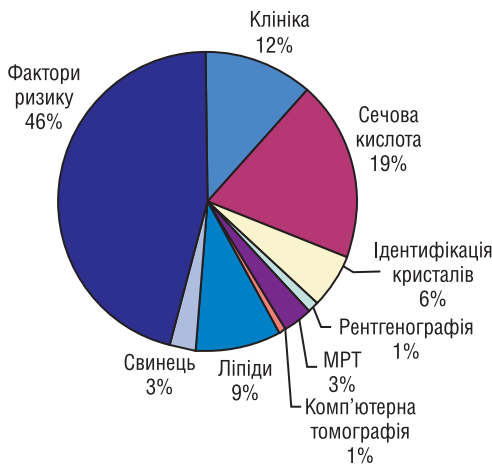


Рис. 1. Методи діагностики подагри. МРТ – магнітно-резонансна томографія

Кількість досліджень

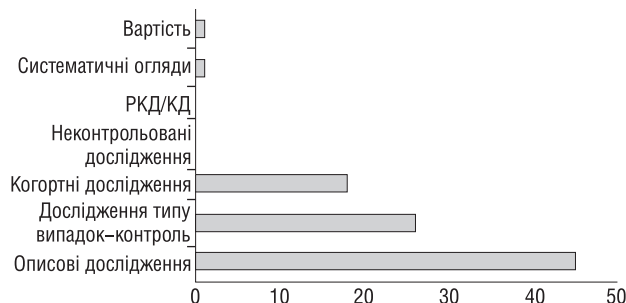


Рис. 2. Типи досліджень для діагностики подагри

Експертна оцінка

Експертам було повідомлено результати загального пошуку літератури, після чого використовували метод Дельфі. Після проведення 3 раундів Дельфі із 127 первинно запропонованих критеріїв діагностики узгоджено 10 фінальних пропозицій (табл. 3). Формулювання чотирьох (1; 7; 8; 10) із

них були узгоджені на заключному зібранні робочої групи.

Таблиця 3

Рекомендації експертів, розроблені в результаті 3 раундів Дельфі, сила рекомендацій (СР), представлені відповідно до теми (клінічний перебіг, виявлення кристалів урату, біохімічні, рентгенографічні методи обстеження, фактори ризику/коморбідні захворювання)

№ за/п	Рекомендація	СР (95% ДІ)	
		ВАШ, мм	А–В, %
1	Раптовий початок, швидке збільшення інтенсивності болю, припухлості з максимумом у перші 6–12 год; гіперемія шкіри – достовірна ознака мікрокристалічного запалення, але не подагричного артриту	88 (80–96)	93
2	При розвитку подагри (рецидивуючі атаки з гіперурикемією), діагноз на основі лише клінічних даних можливий, проте без виявлення кристалів МУН недостовірний	95 (91–98)	100
3	Виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині чи при аспірації вмісту тофусу – специфічна ознака подагри	96 (93–100)	100
4	Рекомендовано рутинний аналіз синовіальної рідини для виявлення кристалів МУН при будь-якому запальному ураженні суглобів	90 (83–97)	87
5	Виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині дозволяє діагностувати подагру у період між нападами	84 (78–91)	93
6	Оскільки можливе поєднання септичного та подагричного артриту, при підозрі на артрит, спричинений грампозитивною мікрофлорою, рекомендовано проведення обов'язкового аналізу синовіальної рідини з посівом, незважаючи на попередній позитивний результат щодо ідентифікації кристалів МУН	93 (87–99)	93
7	Рівень гіперурикемії – найважливіший фактор ризику не підтверджує та не спростовує діагноз подагри, оскільки часто при гострому подагричному артриті залишається в межах норми	95 (92–99)	93
8	У осіб з родинним анамнезом захворювання, раннім дебютом (до 25 років), за наявності сечокам'яної хвороби слід визначити екскрецію сечової кислоти нирками	72 (62–81)	60
9	Оскільки рентгенографічні зміни характерні для хронічного подагричного артриту, рентгенографія не є методом вибору при діагностуванні первинної ранньої подагри	86 (79–94)	93
10	Слід враховувати фактори ризику розвитку подагри, коморбідні захворювання, враховуючи особливості метаболічного синдрому (ожиріння, гіперглікемія, дисліпідемія, гіпертензія)	93 (88–98)	100

Оцінка пропозицій згідно з рекомендаціями

Результати, отримані при проведенні пошуку за окремими рекомендаціями, об'єднали з результатами загального пошуку. Наступні пропозиції були згруповані за темами (клінічний перебіг, кристали уратів, біохімічні, рентгенологічні методи дослідження, фактори ризику/коморбідні захворювання) без розподілу за ступенем значимості.

1. Раптовий початок, швидке збільшення інтенсивності болю, припухлості з максимумом в перші 6–12 год; гіперемія шкіри – достовірна ознака мікрокристалічного запалення, але не подагричного артриту.

Сила рекомендації 88 (95% ДІ 80–96)

Відповідно до партнерської програми проведено багаточислове КД, в якому брали участь жителі Парижа, Манчестера, Москви, Софії, Генуї (Rigby A.S., Wood P.H., 1995). У дослідження були включені 59 осіб з подагрою та 761 — з іншим захворюванням опорно-рухового апарату. Золотим стандартом діагнозу було прийнято особливості клінічної картини. Враховували болючість суглобів, припухлість, гострий початок, інтенсивність болю, також період ремісії протягом 2 тиж після атаки.

Наведені ознаки проявили високу чутливість 0,98 (95% ДІ 0,95–2,02), проте низьку специфічність 0,23 (95% ДІ 0,10–0,35), LR 1,27 (1,08–1,50), підтверджуючи обмежену діагностичну цінність цього критерію лише у разі подагри. Проте цей показник виявився менш специфічним, ніж наявність тофусів (табл. 4). (Увага! Оскільки термін «подагра» в цьому документі використовується для описання гострого артриту з ураженням I плюснефалангового суглоба стопи, «подагра» в літературі означає ураження суглоба стопи.) Ознаку гіперемії вивчали в іншому дослідженні типу випадок–контроль, проведеному в США (див. табл. 4) (Wallace S.L. et al., 1977). Діагностичне значення гіперемії виявилось не набагато достовірніше, ніж поєднання болю та припухлості суглобів (рис. 3). Визначили, що раптовий початок, швидке

Таблиця 4

Достовірність діагностичних процедур: чутливість, специфічність, відносна частота

Діагностична процедура	Рівень доказовості	Золотий стандарт	Кількість хворих	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	LR (95% ДІ)	Джерело посилання
Раптовий початок, болючі суглоби, повна ремісія через 2 тиж	IIb	Подагра	820	0,98 (0,95–1,02)	0,23 (0,10–0,35)	1,27 (1,08–1,50)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994
Еритема	IIb	Подагра	790	0,92 (0,88–0,96)	0,92 (0,88–0,96)	2,44 (2,19–2,73)	Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Ураження суглобів стопи	Ib	Подагра	1681	0,96(0,91–1,01)	0,97 (0,96–0,98)	30,64 (20,51–45,77)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994; Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Достовірні тофуси	Ib	Подагра	1685	0,30 (0,24–0,36)	0,99 (0,99–1,00)	39,95 (21,06–75,79)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994; Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Підозра на тофуси	Ib	Подагра	1536	0,20 (0,13–0,27)	1,00 (0,99–1,00)	33,99 (10,71–107,85)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994; Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Кристали сечової кислоти							
Гостра подагра	IIb	Подагра	456	0,84 (0,77–0,92)	1,00(0,99–1,00)	566,60(35,46–9053,50)	Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Подагра між нападами	IIb	Кристали урату	33	0,70 (0,50–0,82)	0,95 (0,83–1,08)	15,13 (0,99–229,95)	Rouault T., Caldwell D.S., Holmes E.W., 1982
Концентрація сечової кислоти в крові, мг/дл							
>6	IIb	Кристали урату	32	0,67 (0,47–0,87)	0,78 (0,51–1,05)	3,00 (0,85010,57)	Li-Yu J., Claburne G., Sieck M., Beutler A., Rull M., Eisner E. et al., 2001
Чоловіки >7 Жінки >6	Ib	Подагра	4224	0,57 (0,44–0,70)	0,92 (0,93–0,94)	7,61 (5,31–10,91)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994; Chang S.J., Ko Y.C. et al., 1997; Lin K.C., Lin H.Y., Chou P., 2000
Гіперурикемія (середнє значення ±2 SD)	IIb	Подагра	820	0,92 (0,88–0,51)	0,91 (0,88–0,93)	9,74 (7,45–12,72)	Rigby A.S., Wood P.H., 1994
Рентгенографія							
Асиметрична припухлість	IIb	Подагра	719	0,42 (0,33–0,51)	0,90 (0,87–0,92)	4,13 (2,97–5,74)	Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
Субкортикальні кісти без ерозій	IIb	Подагра	716	0,12 (0,06–0,18)	0,98 (0,97–0,99)	6,39 (3,00–13,57)	Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F., 1977
I ступінь	IIb	Достовірний тофус	4	1,00	0,00	1,00	Vazquez-Mellado J., Cuan A., Magana M. et al., 1999
II ступінь	IIb	Достовірний тофус	9	0,95 (0,86–1,24)	0,07 (–0,01–0,15)	1,03 (0,90–1,16)	Vazquez-Mellado J., Cuan A., Magana M. et al., 1999
III ступінь	IIb	Достовірний тофус	35	0,86 (0,71–1,01)	0,23 (0,09–0,35)	1,10 (0,87–1,40)	Vazquez-Mellado J., Cuan A., Magana M. et al., 1999
IV ступінь	IIb	Достовірний тофус	15	0,57 (0,36–0,78)	0,93 (0,85 –1,01)	8,00 (2,53–25,31)	Vazquez-Mellado J., Cuan A., Magana M. et al., 1999

збільшення інтенсивності болю, самостійне зникнення ознак запалення з еритемою характерні не лише для подагри, але й інших мікрокристалічних артритів (пірофосфатна артропатія, псевдоподагра), а також для септичного і реактивного артриту, в тому числі із залученням I плюснефалангового суглоба стопи. Водночас наявність тофусів характерна для подагри.

Таким чином раптовий початок, гострий біль, припухлість, еритема із самостійним розвитком повної ремісії є ознаками подагричного артриту (рівень доказовості IIb). Доцільність виявлення кристалів МУН розглядається.

2. При розвитку подагри (рецидивуючі атаки із гіперурикемією), діагноз на основі лише клінічних даних можливий, проте без виявлення кристалів МУН недостовірний.

Сила рекомендацій 95 (95% ДІ 91–98)

Нетиповий біль, припухлість, еритема — високочутливі (0,96 (95% ДІ 0,91–1,01) та специфічні (0,97 (0,96–0,98) ознаки подагричного артриту (Wallace S.L. et al., 1977; Rigby A.S., Wood P.H., 1994), (табл. 4, рис. 3). Оцінка ВР 30,64 (20,51–45,77) підтверджує їх діагностичне значення при подагрі. Інші захворювання, наприклад псевдоподагра, яка розвивається в результаті депозиту кристалів апатиту, виникають досить рідко. На жаль, немає даних щодо гострого артриту та гіперурикемії окремо, але LR цієї комбінації значно вища.

Отже, розвиток гострої атаки артриту є чутливим діагностичним маркером для діагностики гострого подагричного артриту (рівень доказовості Ib).

3. Виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині чи при аспірації вмісту тофусу — специфічна ознака подагри.

Сила рекомендацій 96 (95% ДІ 93–100)

У двох систематичних оглядах досліджували доцільність аналізу синовіальної рідини при захворюваннях суглобів (Segal J.B., Albert D., 1999; Swan A.

et al., 2002). Із 200 досліджень, включених в останній огляд, 6 присвячено ідентифікації кристалів (Swan A. et al., 2002). Мета роботи — порівняти результати виявлення кристалів урату між різними експертами та лабораторіями. Чутливість становила 0,63–0,78, специфічність — 0,93–1,00. Оскільки виявлення кристалів МУН є дуже важливим при встановленні діагнозу, процедуру можуть проводити лише досвідчені фахівці.

У США проведено багатоцентрове клінічне дослідження із виявленням кристалів МУН для вивчення варіабельності клінічної картини подагри (Wallace S.L. et al., 1977). У дослідження включили пацієнтів з достовірною подагрою, встановленою досвідченими ревматологами, та пацієнтів з такими захворюваннями, як псевдоподагра, ревматоїдний артрит, септичний артрит. Виявлення кристалів МУН під час гострої атаки показало високу чутливість (0,84 (95% ДІ 0,77–0,92)) та специфічність (1,00 (95% ДІ 0,99–1,0)), LR 566,60 (95% ДІ 35,46–9053,50) (див. табл. 4, рис. 3).

Отже, виявлення кристалів МУН є достовірною ознакою подагри (рівень IIb), хоч результати цього обстеження можуть залежати від лабораторії, кваліфікації лаборанта, який проводить дослідження.

4. Рекомендовано рутинний аналіз синовіальної рідини для виявлення кристалів МУН при будь-якому запальному ураженні суглобів.

Сила рекомендацій 90 (95% ДІ 83–97)

Подагра — найбільш часта причина розвитку запального суглобового процесу. Оскільки існують атипичні форми розвитку захворювання, аналіз синовіальної рідини для виявлення кристалів МУН рекомендовано при будь-якому продуктивному суглобовому процесі, хоч немає прямих порівняльних до-

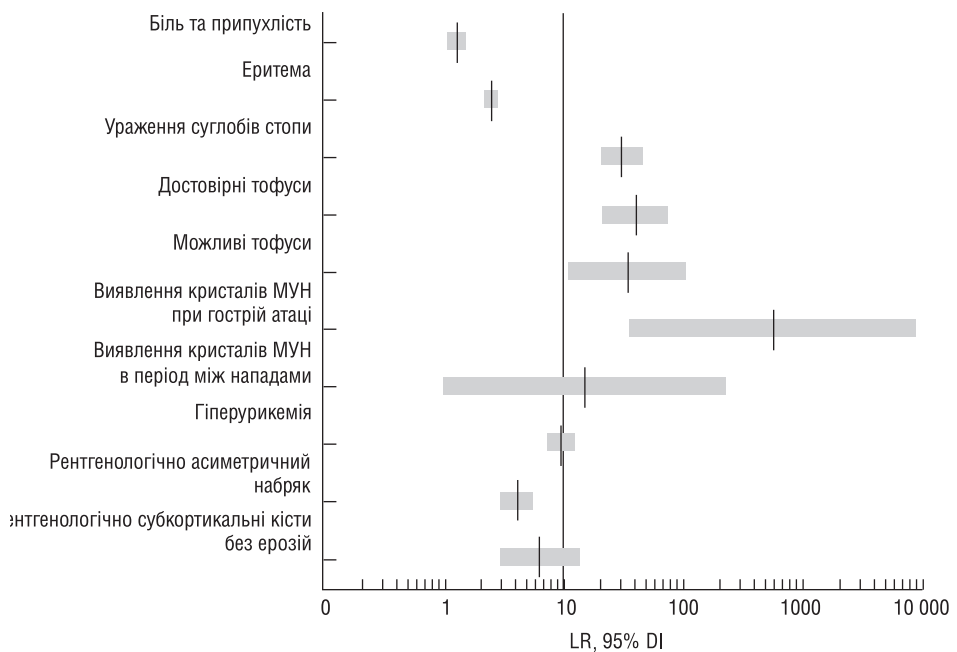


Рис. 3. Частотне співвідношення (LR), 95% довірчий інтервал (ДІ) критеріїв діагностики подагри, виявлення МУН

сліджень на підтримку цього твердження. Рівень доказовості IV.

5. Виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині дозволяє діагностувати подагру у період між нападами.

Сила рекомендацій 84 (95% ДІ 78–91)

Продемонстровані результати декількох досліджень, в яких у пацієнтів у період між нападами проводили аналіз синовіальної рідини з І плюснефалангового суглоба стопи чи коліна, що дозволило встановити діагноз «подагра» (Agudelo S.A. et al., 1979). Кристали МУН виявлено у 70% пацієнтів. Ці дані підтверджені результатами інших невеликих досліджень типу випадок–контроль, де проводили аналіз синовіальної рідини для ідентифікації кристалів МУН у 16–23 пацієнтів з достовірним подагричним артритом у період між нападами. Чутливість проведених досліджень становила 0,70 (95% ДІ 0,50–0,87), специфічність 0,95 (0,83–1,08), LR 15,13 (0,99–229,95) (Rouault T. et al., 1982). Позитивні результати дослідження з метою виявлення кристалів МУН можливі у здорових осіб з гіперурикемією без нападів артриту в анамнезі (у 1 із 19 здорових з асимптоматичною гіперурикемією та у 2 із 9 з хронічною нирковою недостатністю (Rouault T. et al., 1982)), що дозволяє діагностувати захворювання на доклінічному етапі. Водночас кристали урату можна не виявити у пацієнтів з достовірним діагнозом при адекватній протиурікемічній терапії (Pascual E. et al., 1999).

Отже, наявність кристалів МУН у синовіальній рідині у період між нападами дозволяє підтвердити діагноз, особливо якщо в анамнезі були атаки артриту (рівень доказовості II b). У пролікованих хворих з нормальним або низьким рівнем урикемії частота виявлення кристалів залежить від тривалості та ефективності терапії, спрямованої на зниження рівня сечової кислоти в крові.

6. Оскільки можливе поєднання септичного та подагричного артриту, при підозрі на артрит, спричинений грампозитивною мікрофлорою, рекомендовано проведення обов'язкового аналізу синовіальної рідини з посівом, незважаючи на попередній позитивний результат щодо ідентифікації кристалів МУН.

Сила рекомендацій 93 (95% ДІ 87–99)

Неодноразово були повідомлення про випадки поєднання септичного та подагричного процесу в одному і тому ж суглобі. Серед 30 таких випадків, про які повідомляли К.Н. Ю та співавтори (2000), у 19 виявили кристали МУН, у 25 були присутні тофуси, 1 пацієнту проведено ампутацію, 2 особи померли. При посіві синовіальної рідини у 73% пацієнтів виявлено мікроорганізми. Ці дані відповідають результатам іншого дослідження, проведеного S.L. Wallace та співавторами (1977), де у пацієнтів при виявленні кристалів МУН у 76% випадків посів синовіальної рідини виявився позитивним. У цьому дослідженні лише для 4% хворих було характерне одночасне поєднання подагричного та септичного

артриту (Wallace S.L. et al., 1977). Виділення мікрофлори при посіві синовіальної рідини для диференційного діагнозу є високоспецифічним при септичному артриті (чутливість 0,76 (95% ДІ 0,68–0,84), специфічність 0,96 (95% ДІ 0,90–1,01), LR 18,61 (4,77–72,63)). Оскільки при септичному артриті відзначають високу інвалідність і смертність, ця пропозиція дуже важлива.

Отже, у разі підозри на інфекційний процес необхідно провести весь спектр діагностичних заходів, спрямованих на виявлення збудника, визначення його чутливості, навіть якщо раніше виявляли кристали МУН. Рівень доказовості IIb.

7. Рівень гіперурикемії — найважливіший фактор ризику не підтверджує та не спростовує діагноз подагри, оскільки часто при гострому подагричному артриті залишається в межах норми.

Сила рекомендацій 95 (95% ДІ 92–99)

Для виявлення частоти розвитку подагри у пацієнтів з гіперурикемією проведені два когортні дослідження у популяціях Нової Зеландії та Північної Америки (Brauer G.W., Prior I.A., 1978; Campion E.W. et al., 1987). Протягом 11-річного спостереження у першому дослідженні частота розвитку подагри в однакових вікових категоріях у 4 рази була вищою серед чоловіків (AP 4,57 (95% ДІ 1,11–18,84)) та у 17 разів вищою у жінок (AP 16,90 (95% ДІ 2,21–129,07)), у яких початковий рівень урикемії >6 мг/дл (360 ммоль/л) порівняно з особами з нижчим рівнем сечової кислоти в крові (Brauer G.W., Prior I.A., 1978). Ці дані підтверджені іншим проведеним в США дослідженням на 2046 здорових особах тривалістю 15 років, у яких на початку дослідження не було встановлено діагноз «подагра» (Campion E.W. et al., 1987). Концентрація сечової кислоти в крові була розподілена таким чином: <6; 6; 7; 8; 9 і 10 мг/дл. AP підвищувався з кожним наступним рівнем 2,33 (95% ДІ 2,00–2,71), також враховували індекс маси тіла (ІМТ), рівень глюкози, ліпідів крові, гіпертензію, вживання алкоголю, соціоекономічний статус. Ці дані примусили вважати рівень урикемії ≥ 360 ммоль/л фактором ризику подагри. Для визначення специфічності та чутливості цих показників було проведено 5 наукових досліджень типу випадок–контроль (Goldthwait J.C. et al., 1958; Rigby A.S., Wood P.H., 1994; Chang S.J. et al., 1997; Lin K.C. et al., 2000; Li-Yu J. et al., 2001). Результати свідчать, що рівень урикемії 6 мг/дл (360 ммоль/л) має помірну чутливість (0,67 (95% ДІ 0,47–0,87)) та специфічність (0,78 (95% ДІ 0,51–1,05)). Рівень вище 7 мг/дл (420 ммоль/л) означає меншу чутливість (0,57 (95% ДІ 0,44–0,70)), проте зростає специфічність (0,92 (95% ДІ 0,93–0,94)). При використанні різних критеріїв для чоловіків та жінок LR зростає від 3,00 (95% ДІ 0,85–10,57) до 7,61 (95% ДІ 5,31–10,91) (див. табл. 4). При аналізі даних іншого когортного дослідження відзначено, що рівень урикемії 6 мг/дл (360 ммоль/л) більш чутливий для жінок (LR 2,47 (95% ДІ 1,96–3,12)), ніж для чоловіків (LR 1,32 (95% ДІ 1,14–1,52)),

оскільки для чоловіків характерний вищий рівень концентрації сечової кислоти в крові (Brauer G.W., Prior I.A., 1978). Насправді ж, кожна лабораторія встановлює власні нормативи на основі показників здорової популяції (окремо для жінок та чоловіків). Це зумовлює збільшення LR до 9,74 (95% ДІ 7,45–12,72) (див. табл. 4) (Wallace S.L. et al., 1977).

Хоч гіперурикемія є фактором ризику розвитку подагри, у багатьох осіб з підвищеним рівнем сечової кислоти захворювання не розвивається. Описані випадки з позитивним виявленням кристалів МУН при нормальному рівні урикемії (McCarty D.J., 1994). **Це можна пояснити лише тим, що сечова кислота виконує роль гострофазового показника, який знижується під час нападу та стресу (Urano W. et al., 2002). За результатами двох досліджень у пацієнтів з подагричним артритом виявлено нормальний або знижений рівень урикемії під час гострого нападу, тоді як у період між нападами відзначали гіперурикемію (Vandenberg M.K. et al., 1994; Logan J.A. et al., 1997). Підвищення екскреції сечової кислоти нирками під час нападу також пояснює це твердження (Urano W. et al., 2002). У деяких пацієнтів такий фактор ризику розвитку подагри, як гіперурикемія, можна модифікувати чи взагалі усунути (наприклад припинення застосування діуретиків, зменшення маси тіла, зменшення вживання пива). Отже, рівень концентрації сечової кислоти має обмежене діагностичне значення, особливо під час гострих атак.**

Отже, гіперурикемія — один із факторів ризику розвитку подагри (рівень доказовості IIa). Рівень сечової кислоти залежить від популяції, статі. Отже, для діагностичних цілей слід враховувати референтні значення сечової кислоти у популяції (рівень доказовості IIb). Також необхідно враховувати, що у деяких осіб можливий розвиток подагри без підвищення рівня сечової кислоти крові, а також нормальний рівень урикемії під час гострої атаки.

8. У осіб з родинним анамнезом захворювання, раннім дебютом (до 25 років), за наявної сечокам'яної хвороби слід визначати екскрецію сечової кислоти нирками.

Сила рекомендацій 72 (95% ДІ 62–81)

Проведено лише 3 клінічні дослідження типу випадок–контроль, які відповідали критеріям включення/виключення щодо цього твердження. Усі дослідження проводили в умовах стаціонару, коли у пацієнтів з подагрюю та без неї визначали рівень добової екскреції сечової кислоти та кліренс креатиніну (Uur/Ucr) (Puig J.G. et al., 1988; Moriwaki Y. et al., 2001; Perez-Ruiz F. et al., 2002). Діагноз «подагра» встановлювали відповідно до критеріїв, запропонованих Американською асоціацією ревматологів (Wallace S.L. et al., 1977), або на основі виділення кристалів МУН в синовіальній рідині. Відповідно до типу екскреції сечової кислоти (гіперекскреція, нормоекскреція, гіпоекскреція) пацієнтів з подагрюю розподілили на три групи. Гіперекскрецією вважали рівень добової сечової кислоти ≥ 1000 мг/добу, а також кліренс сечової

кислоти < 6 мл/хв (Moriwaki Y. et al., 2001). Результати дослідження продемонстрували відсутність різниці співвідношення Uur/Ucr у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). Хоч у пацієнтів із подагрюю відзначали вищу частоту гіперекскреції Uur/Ucr, ніж нормота гіпоекскреції ($p < 0,05$) (Perez-Ruiz F. et al., 2002). Для підтвердження цієї пропозиції було проведено ще одне клінічне дослідження (Moriwaki Y. et al., 2001). На жаль, частота відповідала попереднім даним у групах порівняння, включаючи гіперта нормоекскрецію. Виявлено, що у пацієнтів з нормоекскрецією сечової кислоти для визначення гіперекскреції чутливість визначення рівня екскреції сечової кислоти у ранній порції (загальний аналіз) та добовій сечі не відрізняється (0,25), але добовий аналіз має більшу специфічність (0,99 — добовий аналіз, 0,96 — загальний аналіз).

Варто додати, що для вибору оптимального лікування слід визначати кліренс креатиніну та добову екскрецію сечової кислоти (рівень доказовості IIb). Економічна ефективність цього методу потребує подальшого вивчення.

9. Оскільки рентгенографічні зміни характерні для хронічного подагричного артриту, рентгенографія не є методом вибору при діагностуванні первинної ранньої подагри.

Сила рекомендацій 86 (95% ДІ 79–94)

Хоча при рентгенологічному дослідженні уражених подагрюю суглобів часто не виявляють будь-яких змін, окрім неспецифічного набряку м'яких тканин, було проведено серію досліджень для виділення рентгенологічних змін на всіх стадіях захворювання (Bloch C. et al., 1980; Barthelemy C.R. et al., 1984). Результати іншого багатоцентрового дослідження типу випадок–контроль довели, що виявлення асиметричного набряку м'яких тканин і субкортикальних кіст без ерозій може бути достовірною диференційною ознакою подагричного артриту з іншими запальними захворюваннями суглобів (LR 4,13 та 6,39) (див. рис. 3). Рівень доказовості IIb. У наступному дослідженні виявили ступінь тяжкості тофусного ураження залежно від статі, віку, тривалості захворювання (Vazquez-Melgado J. et al., 1999). У хворих з наявністю підшкірних тофусів частіше виявляли специфічні ознаки, що свідчить про розвиток рентгенологічних змін на пізніх етапах захворювання (див. табл. 4). Рівень доказовості IIb. Отже, рентгенологічні методи діагностики відіграють невелику роль у пацієнтів з подагрюю внаслідок пізнього виявлення характерних змін.

10. Слід враховувати фактори ризику розвитку подагри, коморбідні захворювання, враховуючи особливості метаболічного синдрому (ожиріння, гіперглікемія, дисліпідемія, гіпертензія).

Сила рекомендацій 93 (95% ДІ 88–98)

Вивченню ризику розвитку подагри було присвячено декілька епідеміологічних, 1 когортне та 4 дослідження типу випадок–контроль. Когортне

Таблиця 5

Фактори ризику подагри та коморбідні захворювання

Фактор ризику/коморбідне захворювання	Рівень доказовості	LR (95% ДІ)	Джерело посилання
Чоловіча стать	IIb	7,64 (7,46–7,81)	Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher H.R., Saag K.G., 2005
М'ясо	IIa	1,41 (1,07–1,86)	Choi H. K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G., 2004
Морепродукти	IIa	1,51 (1,17–1,95)	Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G., 2004
Алкоголь (10д/добу)	IIa	1,17 (1,11–1,22)	Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Willett W., Curhan G., 2004
Діуретики	IIa	1,72 (1,67–1,76)	Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher H.R., Saag K.G., 2005
Ожиріння	IIb	3,81 (1,22–11,84)	Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M., Beutler A., Rull M., Eisner E., 2001
Гіпертензія	IIa	3,93 (1,60–9,70)	Grodzicki T., Palmer A., Bulpitt C.J., 1997.
Ішемічна хвороба серця	IIb	1,75 (1,70–1,79)	Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher H.R., Saag K.G. 2005
Цукровий діабет	IIb	1,11 (1,06–1,16)	Mikuls T. R., Farrar J. T., Bilker W. B., Fernandes S., Schumacher H. R., Saag K. G. 2005
Хронічна ниркова недостатність	IIb	4,95 (4,28–5,72)	Mikuls T. R., Farrar J. T., Bilker W. B., Fernandes S., Schumacher H. R., Saag K. G. 2005
Рівень тригліцеридів, Апо В ліпопротеїдів	IIb	Збільшення до p< 0,05	Takahashi S., Yamamoto T., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Higashina K. 1995; Ulreich A., Kastrner G. M., Pfeiffer K., P., Sedlmayr P., Rainer F. 1985
свинець	IIa	0,99 (0,44–2,10)	Shadick N. A., Kim. R., Weiss S., Liang M. H., Sparrow D., Hu H., 2000

Таблиця 6

Напрямки майбутніх досліджень — рекомендації, розроблені після 3 раундів Delphi

№ за/п	Рекомендація
1	Клініка подагри, що дійсно потребує для підтвердження діагнозу ідентифікацію кристалів МУН.
2	Необхідність розробки єдиного протоколу та Європейського стандарту для ідентифікації кристалів МУН.
3	Необхідність виявлення кристалів МУН для верифікації діагнозу у міжпадний період.
4	Визначення необхідності проведення аналізу синовіальної рідини при захворюваннях суглобів.
5	Визначення точки кристалізації сечової кислоти, як показання до проведення діагностичних обстежень.
6	Визначення ролі сечової кислоти, як незалежного фактору ризику кардіоваскулярної та ниркової патології.
7	Вибір найбільш оптимального методу визначення кліренсу сечової кислоти нирками (гіпер-, нормо-, гіпоекскреція).
8	Роль ультразвукового та магніторезонансного обстеження при діагностиці та спостереженні хворих на подагру.
9	Необхідно визначити генетичні фактори ризику подагри.
10	Необхідність визначення EULAR класифікації подагри.

дослідження було присвячено вивченню частоти виникнення подагри у 2295 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та у 2280 пацієнтів з нормальною артеріальною тиском. Спостереження тривало 8 років (Grodzicki T. et al., 1997). Частота розвитку виникнення подагри у чоловіків, які застосовували діуретики з гіпотензивною метою, була в 4 рази вища, ніж у групі контролю (LR 3,93 (95% ДІ 1,6–9,7)). Також оприлюднено результати 4 клінічних досліджень (в тому числі 2 популяційних) у Великобританії (UK General Practice Research Database — GPRD) та у Таїланді (Ulreich A. et al., 1985; Takahashi S. et al., 1995; Lyu L.C. et al., 2003; Mikuls T. R. et al., 2005). У дослідженні GPRD вивчали зв'язок подагри з такими захворюваннями, як ішемічна хвороба серця (абсолютна частота (АЧ) 1,75 (95% ДІ 1,70–1,79)), артеріальна гіпертензія (АЧ 1,52 (95% ДІ 1,48–1,56)), цукровий діабет (АЧ 1,11, (95% ДІ 1,06–1,16)), хронічна ниркова недостатність (АЧ 4,95 (95% ДІ 4,28–5,72)) (Mikuls T. R. et al., 2005). Дослідження, проведене в Таїланді, присвячене виявленню зв'язку подагри з ожирінням (Lyu L.C. et al., 2003). Згідно з результатами 2 клінічних досліджень встановлено, що у хворих на подагру відзначали вищий рівень тригліцеринів та аполіпопротеїнів В (p<0,05), а рівень ліпопротеїнів високої щільності знижений (p<0,05) порівняно з контрольною групою (Ulreich A. et al., 1985; Takahashi S. et al., 1995).

Також виявлено інші фактори ризику розвитку захворювання, такі як стать, прийом діуретиків (Mikuls T.R. et al., 2005), вживання алкоголю, продуктів з підвищеним вмістом пуринів (Choi H.K. et al., 2004a, b) (табл. 5). Мета 3 когортних досліджень — визначення ризику розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на подагру (Abott R.D. et al., 1988; Gelber A.C. et al., 1997; Janssens H.J.E. et al., 2003). Лише в одному дослідженні виявили високий ступінь ризику виникнення ішемічної хвороби серця у хворих на подагру (відносна частота 1,6 95% ДІ 1,1–2,2) після погодження таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння (Abott R.D. et al., 1988). Поєднана LR за даними 3 когортних досліджень становила 1,24 (95% ДІ 0,92–1,67), підтверджуючи те, що кардіоваскулярна патологія є фактором ризику виникнення подагри, водночас сама подагра не відіграє великої ролі у розвитку ішемічної хвороби серця (Mikuls T.R. et al., 2005).

Були визначені певні фактори ризику подагри та коморбідні захворювання (рівень доказовості IIa–IIb). Саме ці фактори слід враховувати при призначенні лікування хворим.

НАПРЯМКИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Члени групи запропонували 103 теми для досліджень. Після 3 раундів Дельфі 10 з них узгоджено як найважливіші теми для майбутніх досліджень на основі доступних наукових даних (табл. 6).

ОБГОВОРЕННЯ

Це перший документ, в якому наведено рекомендації щодо діагностики подагри. На відміну від

попередніх рекомендацій (Римські критерії 1963 р. (Kellgren J.H. et al., 1963), New York 1968 (Bennett P.H., Wood P.H.N. (Eds.), 1968), критерії Американської асоціації ревматологів (Wallace S. L. et al., 1977), які були присвячені проблемі гострої подагричної атаки, містяться рекомендації, основані на наукових дослідженнях з 1977 року та думці експертів, які представляють різні країни. Нами використано метод Дельфі для розробки рекомендацій, а також підхід доказової медицини для виявлення та оцінки наукових досліджень. Також визначено відносну частоту, рівень доказовості та силу рекомендацій для кожної пропозиції. Важливе значення має участь міжнародних експертів, що усуває вплив на рекомендації індивідуальної упередженості, розширює поле клінічних інтересів і досвід шляхом створення міжнародної групи експертів (Raine R. et al., 2005).

По-перше, визначення сили рекомендацій на кожне твердження було першим узагальнюючим показником, яке дозволило об'єднати такі визначення, як безпека, необхідність, вартість, практичність, наступність (Zhang W. et al., 2005). Валідність даних методів оцінено, про результати буде повідомлено окремо. Традиційний метод розрахунку сили рекомендацій на основі науково-дослідної бази, розроблений Канадською групою, є показовим для визначення ефективності лікування (The periodic health examination, 1979). Перевагою методу, розробленого Європейською антиревматичною групою, є розрахунок не лише сили рекомендацій, але й переваги, ризику, клінічного досвіду. Дані показники можна використовувати і щодо діагностики та лікування. Демонстрація середніх величин дає чітке уявлення про реальні цифри щодо погодженості кожної пропозиції між членами групи. **Ді** відображає величини відмінності та погодження думок між членами комітету (табл. 3). На основі не лише даних доказових досліджень, але й думок кожного експерта ця система виявляється більш ефективною (The periodic health examination, 1979).

По-друге, ми використовували відносну частоту для визначення діагностичного значення кожної пропозиції. Відносна частота дозволяє об'єднати поняття «специфічність» і «чутливість» та попередити можливу діагностику подагри, базуючись лише на характеристиках, представлених пацієнтом. Наприклад, пацієнт із ризиком 0,5% скаржиться на раптове виникнення болючого та припухлого суглоба. Можливість розвитку подагри у цього хворого згідно з теоремою Bayes (Goodman S.N., 1999) **0,63%**.

Можливість додіагностичних процедур = $pl=0,005$.

Додіагностичні дані = дані 1 = $pl/(1-pl)=0,005/0,995=0,005$.

Постдіагностичні дані = дані 2 = дані 1 x ВЧ = $0,005 \times 1,27=0,0064$

Постдіагностичні дані = дані 2 / (1 + дані 2) = $0,0064/1,0064=0,0063$

Отже, ризик виникнення захворювання у популяції (постдіагностичні дані) 1,21% для пацієнта з почервонінням, 13,34% — для класичного ураження суглобів стопи та 74% — для пацієнтів, у яких іден-

тифіковані кристали МУН. Отже, можливість розвитку подагричного артриту для пацієнта у популяції можна визначити на основі відносної частоти (див. табл. 4) та факторів ризику. У великих клінічних дослідженнях ці дані можна вираховувати, використовуючи монограму Fagan (див. рис. 4) (Fagan T.J., 1975). Відносна частота є показною для визначення ефективності чи діагностичної процедури або лише клінічних симптомів. Наприклад, 0,63% ризик подагри у пацієнта з раповим виникненням болючого припухлого суглоба зростає до 1,53%, якщо ж відзначають і гіперемію — до 32,30%, якщо ж залучений I плюснефаланговий суглоб — до 82,29%. Якщо ж ця клініка супроводжується гіперурикемією, можливими чи достовірними тофусами, виявленням кристалів МУН — $\geq 99\%$ (рис. 5). Можна вирахувати фактор ризику будь-якого показника. Наприклад, комбінація ураження I плюснефалангового суглоба та гіперурикемії (Рекомендація 2), можливість виникнення подагри 59,99%. LR щодо ураження I плюснефалангового суглоба 30,64 та 9,74 для гіперурикемії (табл. 4). Врешті-решт LR є лише найпростішим методом визначенням можливості розвитку захворювання на основі даних діагностичних процедур і індивідуального досвіду з повсякденної практики.

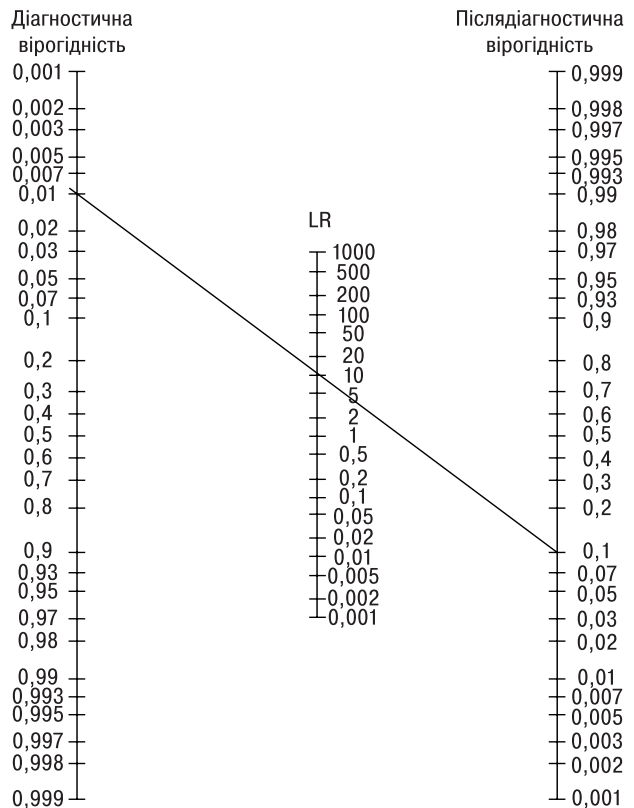


Рис. 4. Монограма Fagan для вирахування вірогідності розвитку захворювання після діагностичної процедури (спочатку обрати точку на шкалі зліва (до захворювання), яка відповідає середньому популяційному ризику, наприклад 0,01. Далі визначити рівень LR на середній шкалі — 10. Точка перетину продовженої лінії із шкалою ризику після діагностичної процедури буде відповідати ризику виникнення подагри у певного пацієнта

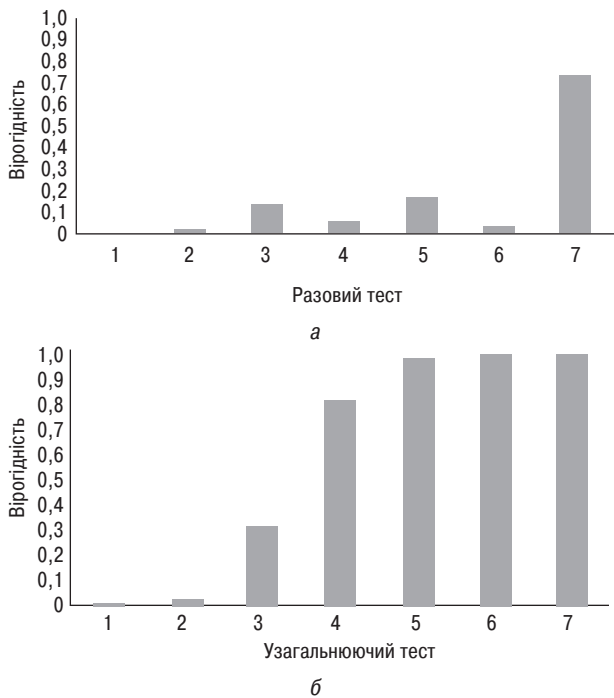


Рис. 5. Діагностична «драбина» подагри:

а) разовий тест: 1 – раптовий біль та припухання; 2 – гіперемія; 3 – подагра; 4 – рівень сечової кислоти у сироватці крові; 5 – достовірні тофуси; 6 – рентгенологічні зміни; 7 – кристали МУН;
 б) узагальнюючий тест: 1 – раптовий біль та припухання; 2 – складова 1 + гіперемія; 3 – складова 2 + ураження суглобів стопи; 4 – складова 3 + гіперурикемія; 5 – складова 4 + наявність тофусів; 6 – складова 5 + наявність рентгенологічних змін; 7 – складова 6 + виявлення кристалів МУН

По-третє, обговорення робочою групою подробиць проведення раундів Дельфі та шляху затвердження пропозицій. Метод Дельфі має ряд переваг, найважливіші — зменшення індивідуальних упередженостей, анонімність, рівні права усіх членів групи (Raine R. et al., 2005). На практиці це виглядало таким чином: 1) усне проголошення мети, яка б втілювала усі пропозиції щодо даного питання; 2) редагування та злиття пропозицій першого раунду; 3) модифікація змісту чи звучання пропозиції; 4) врахування думки пацієнта. Робоча група вибрала вільний діапазон вибраних пропозицій щодо діагностики подагри. Оскільки об'єднання іноді призводило до виникнення нових аспектів основного твердження, яке один із членів групи повністю не підтримував, робоча група рекомендувала в майбутніх роботах граматичну редакцію вихідних пропозицій (особливо при роботі інтернаціональної групи), що мають перехресні твердження і будуть скомбіновані незалежним експертом, який не бере участі у вихідному раунді, а кожен член групи має можливість схвалити або оскаржити кожну з їх пропозицій до введення її в другий раунд Дельфі.

Існують певні обмеження щодо рекомендацій. По-перше, серед науково-дослідних даних наявні певні неточності. Так, щодо золотого стандарту встановлення подагри дані досліджень коливаються від факторів ризику до виявлення кристалів МУН. По-друге, усі попередні рекомендації Європейської антиревматичної ліги створювали на основі даних наукових досліджень, а також індивідуальної думки

експертів, думки пацієнта — третьої складової доказової медицини не враховували (Hynes R.V. et al., 1996). Наступне завдання групи ESCLISIT — погодження можливих шляхів для врахування думки пацієнта. По-третє, оскільки лікарі загальної практики, які ведуть більшу частину пацієнтів, у роботі конгресу участі не брали, деякі пропозиції можна буде оскаржити. Отже, вважаємо, що вивчення коментарів відносної частоти поєднано є таким же актуальним, як сама рекомендація, особливо щодо проблеми діагностики подагри.

ВИСНОВОК

Нами розроблено 10 ключових пропозицій щодо діагностики подагри. До уваги брали клінічні особливості, біохімічні обстеження, кристали МУН, фактори ризику, коморбідні захворювання. Також озвучили 10 наступних напрямків майбутніх досліджень. Сподіваємося, що ці рекомендації будуть сприяти поглибленню знань і поліпшати якість діагностики та лікування подагри.

ПОДЯКА

Автори висловлюють подяку Європейській антиревматичній лізі за фінансову підтримку, Helen Richardson — за логістичну підтримку, Jane Robertson — за пошук літератури та створення бази даних, Maggie Wheeler — за переклад, Dr. Eloy van de Lisdonk із відділення загальної практики та сімейної медицини Медичного центру Університету Nijmegen — за надання детальних даних їх дослідження (Janssens H.J.E.M. et al., 2003).

ЛІТЕРАТУРА

- Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B., Castelli W.P.** (1988) Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J. Clin. Epidemiol.*, 41: 237–242.
- Agudelo C.A., Weinberger A., Schumacher H.R., Turner R., Molina J.** (1979) Definitive diagnosis of gout by identification of urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Arthritis Rheum.*, 22: 559–560.
- Altman D.G., Bland J.M.** (1994) Statistics notes. Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity, *BMJ*, 308: 1552.
- Barthelemy C.R., Nakayama D.A., Carrera G.F., Lightfoot R.W., Wortmann R.L.** (1984) Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skel Radiol.*, 11: 1–8.
- Bennett P.H., Wood P.H.N. (Eds.)** (1968) Population studies of the rheumatic diseases. Proceedings of the 3rd International Symposium. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation.
- Bloch C., Hermann G., Yu T.F.** (1980) A radiologic reevaluation of gout: a study of 2000 patients. *Am. J. Roentgenol.*, 134: 781–787.
- Brauer G.W., Prior I.A.** (1978) A prospective study of gout in New Zealand Maoris. *Ann. Rheum. Dis.*, 37: 466–472.
- Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O.** (1987) Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med.*, 82: 421–426.
- Chang S.J., Ko Y.C., Wang T.N., Chang F.T., Cinkotai F.F., Chen C.J.** (1997) High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *J. Rheumatol.*, 24: 1364–1369.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G.** (2004a) Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, 363: 1277–1281.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G.** (2004b) Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men [see comment]. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1093–1103.
- Deeks J.J., Altman D.G.** (2004) Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*, 329: 168–169.

- Fagan T.J.** (1975) Nomogram for Bayes theorem. *N. Engl. J. Med.*, 293: 257.
- Gelber A.C., Klag M.J., Mead L.A., Thomas J., Thomas D.J., Pearson T.A. et al.** (1997) Gout and risk for subsequent coronary heart disease: the Meharry-Hopkins study. *Arch. Intern. Med.*, 157: 1436–1440
- Goldthwait J.C., Butler C.F., Stillman J.S.** (1958) The diagnosis of gout – significance of an elevated serum uric acid value. *N. Engl. J. Med.*, 259: 1095–1099.
- Goodman S.N.** (1999) Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes Factor. *Ann. Intern. Med.*, 130: 1005–1013.
- Grodzicki T., Palmer A., Bulpitt C.J.** (1997) Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 years of follow-up. *J. Hum. Hypertens.*, 11: 583–585.
- Hynes R.B., Sackett D.L., Gray J.M.A., Cook D.J., Guyatt G.H.** (1996) Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *Evidence-Based Medicine*, 1: 196–197.
- Janssens H.J.E.M., van de Lisdonk E.H., Bor H., van den Hoogen H.J.M., Janssen M.** (2003) Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Fam Pract.*, 20: 413–416.
- Kellgren J.H., Jefferey M.R., Ball J.** (1963) The epidemiology of chronic rheumatism. Oxford: Blackwell.
- Kleinbaum D.G., Kuppler L.L., Morgenstern H.** (1982) Epidemiologic research – principles and quantitative methods. New York: John Wiley and Sons.
- Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C., Deyo R.A., Felson D.T., Giannini E.H. et al.** (1998) Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.*, 41: 778–799.
- Lin K.C., Lin H.Y., Chou P.** (2000) Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J. Rheumatol.*, 27: 1045–1050.
- Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M., Beutler A., Rull M., Eisner E. et al.** (2001) Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J. Rheumatol.*, 28: 577–580.
- Logan J.A., Morrison E., McGill P.E.** (1997) Serum uric acid in acute gout [see comment]. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 696–697.
- Lyu L.C., Hsu C.Y., Yeh C.Y., Lee M.S., Huang S.H., Chen C.L.** (2003) A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am. J. Clin. Nutr.*, 78: 690–701.
- McCarty D.J.** (1994) Gout without hyperuricemia. *JAMA*, 271: 302–303.
- Mikuls T.R., Curtis J., Allison J., Hicks R.W., Saag K.G.** (2004) Medication errors with the use of gout related therapies: results from the United States Pharmacopeia MEDMARX Surveillance System. *Arthritis Rheum.*, 50(9): 339–340.
- Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher H.R., Saag K.G.** (2005) Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 267–272.
- Moriwaki Y., Yamamoto T., Takahashi S., Yamakita J., Tsutsumi Z., Hada T.** (2001) Spot urine uric acid to creatinine ratio used in the estimation of uric acid excretion in primary gout [see comment]. *J. Rheumatol.*, 28: 1306–1310.
- Neogi T., Hunter D.J., Chasson C.E., Cunningham J.A., Zhang Y.Q.** (2004) Frequency of inappropriate management of acute gout attacks. *Arthritis Rheum.*, 50(9): 339.
- Pascual E., Batlle-Gualda E., Martinez A., Rosas J., Vela P.** (1999) Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann. Intern. Med.*, 131: 756–759.
- Perez-Ruiz F., Calabozo M., Garcia E.G., Ruibal A., Herrero-Beites A.M.** (2002) Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Care Res.*, 47: 610–613.
- Puig J.G., Mateos F.A., Jimenez M.L., Ramos T.H.** (1988) Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout. *Am. J. Med.*, 85: 533–537.
- Raine R., Sanderson C., Black N.** (2005) Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ*, 331: 631–633.
- Rigby A.S., Wood P.H.** (1994) Serum uric acid levels and gout: what does this herald for the population? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 12: 395–400.
- Rouault T., Caldwell D.S., Holmes E.W.** (1982) Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum.*, 25: 209–212.
- Segal J.B., Albert D.** (1999) Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care Res.*, 12: 376–380.
- Shadick N.A., Kim R., Weiss S., Liang M.H., Sparrow D., Hu H.** (2000) Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J. Rheumatol.*, 27: 1708–1712.
- Sturrock R.D.** (2000) Gout. *BMJ*, 320: 132–133.
- Swan A., Amer H., Dieppe P.** (2002) The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 493–498.
- Takahashi S., Yamamoto T., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Higashino K.** (1995) Increased concentrations of serum Lp(a) lipoprotein in patients with primary gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 90–93.
- The periodic health examination** (1979) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can. Med. Assoc. J.*, 121: 1193–1254.
- Ulreich A., Kostner G.M., Pfeiffer K.P., Sedlmayr P., Rainer F.** (1985) Serum lipids and lipoproteins in patients with primary gout. *Rheumatol. Int.*, 5: 73–77.
- Urano W., Yamanaka H., Tsutani H., Nakajima H., Matsuda Y., Taniguchi A. et al.** (2002) The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J. Rheumatol.*, 29: 1950–1953.
- Vandenberg M.K., Moxley G., Breitbach S.A., Roberts W.N.** (1994) Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. *J. Rheumatol.*, 21: 700–704.
- Vazquez-Mellado J., Cuan A., Magana M., Pineda C., Cazarin J., Pacheco-Tena C. et al.** (1999) Intradermal tophi in gout: a case-control study. *J. Rheumatol.*, 26: 136–140.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F.** (1977) Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.*, 20: 895–900.
- Weinberger A., Schumacher H.R., Agudelo C.A.** (1979) Urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Ann. Intern. Med.*, 91: 56–57.
- Whitehead A., Whitehead J.** (1991) A general parametric approach to the metaanalysis of randomized clinical trials. *Stat. Med.*, 10: 1665–1677.
- Yu K.H., Luo S.F., Liou L.B., Wu Y.J.J., Tsai W.P., Chen J.Y. et al.** (2003) Concomitant septic and gouty arthritis – an analysis of 30 cases. *Rheumatology*, 2: 1062–1066.
- Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.P. et al.** (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 669–681.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ
АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ:
ДОКАЗАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД К
ПОДАГРЕ. ЧАСТЬ 1. ДИАГНОСТИКА.
ОТЧЕТ СПЕЦИАЛЬНОЙ КОМИССИИ
ПОСТОЯННОГО КОМИТЕТА
ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ, В ТОМ ЧИСЛЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ (ESCLISIT)**

**W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual, T. Bardin,
V. Barskova, P. Conaghan, J. Gerster,
J. Jacobs, B. Leeb, F. Lioté, G. McCarthy,
P. Netter, G. Nuki, F. Peres-Ruiz, A. Pignone,
J. Pimentão, L. Punzi, E. Roddy, T. Uhlig,
I. Zimmermann-Görska**

Резюме. Цель. Разработать доказательно обоснованные рекомендации по диагностике подагры.
Методы. В междисциплинарную группу по разработке руководства вошли 19 ревматологов, 1 ме-

дицинский эксперт по клиническим исследованиям, которые представляли 13 европейских стран. С применением метода достижения консенсуса Дельфи согласованы 10 заключительных рекомендаций.

Исследования данных доказательной медицины проводили систематически по каждому предложению. По возможности определяли чувствительность, специфичность, частотное соотношение (LR), эффективность затрат. Абсолютный и относительный риск определяли по факторам риска и сопутствующим заболеваниям, ассоциирующимися с подагрой. Качество данных категоризировали согласно иерархии доказательств. Силу рекомендаций оценивали с помощью традиционной и визуальной аналоговой шкалы.

Результаты. После 3 раундов Дельфи определили 10 основных предложений, включающих дебют заболевания, определение кристаллов урата, биохимические исследования, рентгенографию, оценку факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний. Частота определения кристаллов урата неравномерная, требует определенных навыков, однако чаще положительная при наличии симптомов подагры (LR 567 (95% доверительный интервал (ДИ) 35,5 к 9053)). Классическое поражение суставов стопы и наличие тофусов имеют наиболее важное значение при подагре (LR 30,64 (95% ДИ 20,51–45,77)) и (LR 39,95 (95% ДИ 21,06–75,79)) соответственно. Гиперурикемия — основной фактор риска развития подагры может быть полезной при выявлении у пациентов среди популяции с нормальным уровнем урикемии (LR 9,74 (95% ДИ 7,45–12,72)). В то же время у некоторых больных подагрой концентрация мочевой кислоты в крови в пределах нормы. Рентгенологические методы обследования не имеют существенного значения при диагностике подагры из-за позднего развития рентгенологических изменений, таких как асимметричный отек (LR 4,13 (95% ДИ 2,97–5,74)), субкортикальные кисты без эрозий (LR 6,39 (95% ДИ 3,00–13,57)). Рентгенологические методы исследования можно использовать для дифференциальной диагностики хронического подагрического артрита с другими воспалительными заболеваниями суставов. Факторы риска (пол, применение диуретиков, потребление продуктов с повышенным содержанием пуринов, алкоголь) и коморбидные заболевания (кардиоваскулярная патология, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, хроническая почечная недостаточность) также ассоциируются с подагрой. Сила рекомендаций изменялась в зависимости от категории доказательности научных данных и мнения эксперта.

Заключение. На основании сочетания данных научных исследований и консенсуса экспертов разработаны 10 основных рекомендаций по диагностике подагры. Определены уровень доказательности и сила рекомендаций для диагностических тестов, факторов риска и коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, рекомендации, Европейская антиревматическая лига.

EULAR EVIDENCE BASED RECOMMENDATIONS FOR GOUT. PART I: DIAGNOSIS. REPORT OF A TASK FORCE OF THE STANDING COMMITTEE FOR INTERNATIONAL CLINICAL STUDIES INCLUDING THERAPEUTICS (ESCISIT)

W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual, T. Bardin, V. Barskova, P. Conaghan, J. Gerster, J. Jacobs, B. Leeb, F. Lioté, G. McCarthy, P. Netter, G. Nuki, F. Peres-Ruiz, A. Pignone, J. Pimentão, L. Punzi, E. Roddy, T. Uhlig, I. Zimmermann-Görska

Summary. Objective. To develop evidence based recommendations for the diagnosis of gout.

Methods. The multidisciplinary guideline development group comprised 19 rheumatologists and one evidence based medicine expert, representing 13 European countries. Ten key propositions regarding diagnosis were generated using a Delphi consensus approach. Research evidence was searched systematically for each proposition. Wherever possible the sensitivity, specificity, likelihood ratio (LR), and incremental cost-effectiveness ratio were calculated for diagnostic tests. Relative risk and odds ratios were estimated for risk factors and co-morbidities associated with gout. The quality of evidence was categorized according to the evidence hierarchy. The strength of recommendation (SOR) was assessed using the EULAR visual analogue and original scales.

Results. 10 key propositions were generated through three Delphi rounds including diagnostic topics in clinical manifestations, urate crystal identification, biochemical tests, radiographs, and risk factors/co-morbidities. Urate crystal identification varies according to symptoms and observer skill but is very likely to be positive in symptomatic gout (LR 567 (95% CI 35,5 to 9053)). Classic podagra and presence of tophi have the highest clinical diagnostic value for gout (LR 30,64 (95% CI 20,51–45,77)) and (LR 39,95 (95% CI 21,06–75,79)) respectively. Hyperuricaemia is a major risk factor for gout and may be a useful diagnostic marker when defined by the normal range of the local population (LR 9,74 (95% CI 7,45–12,72)), although some gouty patients may have normal serum uric acid concentrations at the time of investigation. Radiograph has little role in diagnosis, though in late or severe gout radiographs changes of asymmetrical swelling (LR 4,13 (95% CI 2,97–5,74)) and subcortical cyst without erosions (LR 6,39 (95% CI 3,00–13,57)) may be useful to differentiate chronic gout and other conditions. In addition risk factors (sex, diuretics, purine-rich foods, alcohol, lead) and co-morbidities (cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, obesity, and chronic renal failure) are associated with gout. SOR of each proposition varied according to both the research evidence and expert opinion.

Conclusions. 10 key recommendations for diagnosis of gout were developed using a combination of research based evidence and expert consensus. The evidence of diagnostic tests, risk factors, and co-morbidities was evaluated and the strength of recommendations was provided.

Key words: gout, uric acid, recommendations, EULAR.