

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В ДЕБЮТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ)

Робота виконана відповідно до планової тематики основного плану науково-дослідної роботи Національного наукового центру «Інститут кардіології імені акад. Н.Д. Стражеска» НАМН України: «Вивчення порушень кісткової тканини та кісткового метаболізму у хворих на ревматичні захворювання суглобів», № держ.реєстрації 0107U001428.

Вступ. У теперішній час встановлено, що саме перші роки з моменту розвитку ревматоїдного артриту (РА) є вирішальними з точки зору прогресування патологічного процесу та прогнозування його віддаленого наслідку [1, 2]. Це обґрунтувало необхідність відображення гетерогенності та стадійності перебігу РА [3]. В першу чергу це стосується виділення раннього РА – періоду, коли патологічний процес знаходиться у первинній ексудативній фазі і його зворотність є суттєво вищою, через не остаточно сформовані аутоімунні механізми та відсутності паннуса – морфологічної основи суглобової деструкції [4]. Детальне вивчення раннього РА продемонструвало, що ерозивні зміни у суглобах виникають вже на дуже ранніх стадіях процесу, а згідно даних біопсії синовіальної оболонки суглобів, ознаки хронічного синовііту розвиваються часто навіть у клінічно неуражених суглобах [4-7].

Практичний зміст виділення клінічних стадій РА, полягає у різних підходах до мети терапії. Так на ранніх стадіях патологічного процесу абсолютно виправданими є зусилля для досягнення клініко-лабораторної ремісії; на розгорнутій стадії захворювання за більш реальним є досягнення низької активності захворювання та сповільнення швидкості прогресування кістково-деструктивних змін у суглобах; на пізніх стадіях РА метою терапії має стати – збереження якості життя, профілактика та лікування ускладнень (найчастіше методами ортопедичної хірургії), а також реабілітація пацієнтів.

Окрім необхідності виділення раннього РА, Emery та співавт. [5] обґрунтували і довели важливість диференціації декількох стадій РА відповідно до часового фактору:

1. Дуже ранній (very early rheumatoid arthritis - VERA) – патологічний процес у перші 12 тижнів з моменту дебюту, коли клінічні ознаки ще не стали стійкими і представляють собою клінічну картину, що розвивається. Згідно останніх рекомендацій Європейської анти ревматичної Ліги вже на цьому етапі доцільно розглядати питання про призначення базисних антиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання [8]

2. Ранній встановлений (early established rheumatoid arthritis) діагностується серед хворих, у яких тривалість симптомів РА становить більше 12 тижнів. На цьому етапі пацієнти, з метою лікування, потребують призначення одного із «базисних» антиревматичних препаратів (БАРП).

3. Встановлений стабільний РА (established stable rheumatoid arthritis) – патологічний процес, що триває більше 12 місяців. Пацієнти в цьому періоді мають стабільно отримувати один з БАРП.

4. Резистентний РА (resistant arthritis) така стадія захворювання, при якій пацієнт вже був пролікований БАРП, проте запальний процес не зменшився або розвинулись побічні явища на «базисні» препарати. В цьому випадку рекомендованим є використання препаратів з групи біологічної терапії.

Отже, раннє і одночасно агресивне лікування хворих на РА, в тому числі з використанням ефективної терапії біологічними агентами дозволяє здійснити сприятливий вплив на перебіг захворювання, продовжити якість та тривалість життя хворих, а також значно їх покращити функціональні можливості [6].

РА, особливо у дебюті, є гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить складне поєднання вроджених і набутих дефектів імунорегуляторних механізмів [1, 7]. Симптоми раннього РА досить неспецифічні і обумовлюють складність диференційної діагностики дебюту РА від цілого ряду як ревматичних так і неревматичних хвороб, дебют яких може асоціюватися з «ревматоїдноподібним» ураженням суглобів [7].

У 2010 році групою експертів ACR/EULAR було створено діагностичний алгоритм з обстеження хворого з синовіітом і симптомами суглобового синдрому на предмет ідентифікації РА [8], а також створені нові класифікаційні критерії ранньої стадії РА. Так у випадку синовііту, що не має специфічного етіологічного фактору або за умови відсутності типового ерозивного процесу (лише за потенційної можливості розвитку ерозивного артриту) подальша оцінка ризику розвитку РА проводиться в балах за параметрами представленими в **таблиці 1**.

Важливо також відмітити, що зазначені критерії є саме «класифікаційними», а не «діагностичними» критеріями, оскільки за мету було поставлено розпізнавати із популяції пацієнтів з недиференційованим синовіітом, таку підгрупу, яка має високі ризики розвитку персистуючого або ерозивного РА, і які можуть бути включені у клінічні або будь-які інші дослідження за уніфікованими параметрами.

Таблиця 1

Алгоритм обстеження хворого з неспецифічним синовітом та відсутністю типових ерозивних змін на предмет ідентифікації РА (II) (Aletaha D. et al., 2010):

СУГЛОБИ (0-5)	Бал
1 великий суглоб	0
2-10 великих суглобів	1
1-3 дрібних суглоби (великі суглоби не рахується)	2
4-10 дрібних суглоби (великі суглоби не рахується)	3
>10 суглобів (і щонайменше 1 дрібний)	5
СЕРОЛОГІЯ (0-3)	
Негативний за РФ та негативний за АЦЦП	0
Позитивний у низькому титрі за РФ та позитивний у низькому титрі за АЦЦП	2
Позитивний у високому титрі за РФ та позитивний у високому титрі за АЦЦП	3
ТРИВАЛІСТЬ СИМПТОМІВ (0-1)	
<6 тижнів	0
>= 6 тижнів	1
ГОСТРО ФАЗОВІ РЕАКТАНТИ (0-1)	
Нормальний рівень СРП та нормальний рівень ШОЕ	0
Ненормальний рівень СРП та ненормальне рівень ШОЕ	1

Оцінка. <6 балів – відсутній РА; ≥6 – РА

Мета дослідження: вивчення рівнів а-ЦЦП, хрящової олигомерический матриксний протеїн (ХОМП) у пацієнтів з раннім РА, а також встановлення взаємозв'язку між цими показниками та ступенем ерозивно-деструктивних змін суглобів за даними МРТ та УЗД.

Об'єкт і методи дослідження. За допомогою клінічного дослідження та УЗД структур ОРА зазначеної ділянки були обстежені 75 пацієнтів з діагнозом РА [9], тривалістю симптомів захворювання менш 1 року (в середньому – 4,91±2,90 міс.), які спостерігалися повторно в середньому через 12 місяців (11,8±1,2 міс.). Вік пацієнтів в середньому склав 46,4 роки (від 34 до 62 років), 69,33% обстежених – жінки, середня тривалість захворювання на момент першого дослідження склала 107 днів (57-194 дні). Клініко-демографічна характеристика пацієнтів, що були включені в дослідження, наведена в **таблиці 2**.

Клінічне обстеження включало оцінку активності клінічного захворювання відповідно до опитувальника (DAS28), інструментальні і лабораторні дослідження, які проводилися на початку дослідження, а також через 6 та 12 місяців [9].

Було обстежено 115 пацієнтів з діагнозом РА (65 жінок, 50 чоловіків, середній вік склав 48, 2±1, 8 років), тривалість захворювання не перевищувала

3-х міс, при постановці діагнозу РА використовувались класифікаційні критерії розроблені АКР, переглянуті в 1987 році [9, 10]. В контрольну групу були включені 24 практично здорових особи, співставних за статтю та віком з основною групою. Усім обстеженим проводили визначення лабораторних показників (анті-ЦЦП, ХОМП) методом імуноферментного аналізу згідно інструкцій до діагностичних наборів. Для оцінки суглобових змін хряща проводили МРТ на апараті «Горизонт GE Signa» (1,5 Тл). Аналізували зображення ділянки кісті та зап'ястка верхньої кінцівки, отримане за допомогою приставки для вивчення ділянки зап'ястка (Medical Devices).

Пацієнти були розподілені на наступні групи в залежності від вмісту досліджуваних показників: до I групи були включені хворі з наявністю анті-ЦЦП (18 чоловік та 32 жінки) та підвищеним рівнем ХОМП, більш 15 Од/л, у II групу також були включені пацієнти з анті-ЦЦП та підвищеним рівнем ХОМП (21 чоловік та 21 жінка), III група - пацієнти з нормальним рівнем анті-ЦЦП та ХОМП - нижче 15 Од/л (16 чоловік та 12 жінок). Контрольне обстеження у осіб основної і контрольної груп проводили через 12 місяців спостереження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного забезпечення SPSS Inc. 16.0. Достовірність відмінностей незалежних вибірок досліджували з використанням непараметричного критерія Mann-Whitney, при співставленні в паралельних рядах застосовували Wilcoxon. Статистично значущими вважали відмінності при p<0,05.

Таблиця 2

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА, включених у дослідження

Показники	Хворі на РА (n=75)
Фактичний вік, років (M±σ)	46,40±7,68
Вік в дебюті РА, років (M±σ)	39,82±18,24
Тривалість РА, міс (M±σ)	4,91±2,90
Кількість чоловіків/жінок, абс. (%)	23 (30,67)/52 (69,33)
Кількість хворих з СПРА, абс. (%)	28 (52%)
Рентгенологічна стадія 0/I/II/III, абс (%)	36 (48%)/32 (42,7%)/7(9,3)/0(0%)
Активність I/II/III, абс (%)	24 (32%)/38 (50,7%)/13(17,3%)

Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП). Оскільки виділити чистий філагрин надзвичайно важко задля розробки тест-систем використовуються найбільш важливі епітопи. Так, тест-системи ІФА для визначення аЦЦП першого покоління при РА давали специфічність близько 85%, з чутливістю - 65%-70%. Друге покоління ІФА тест-систем у якості антигену використовували синтетичні пептиди, з кільцеподібною структурою,

утвореною за рахунок внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків, з детермінантою цитруліну у виступаючому положенні. Використання цих циклічних цитрулінованих пептидів значно підвищило специфічність тест-системи до рівня 95%-98%, не змінивши рівень чутливості [11]. Нещодавно на ринок поступила тест-система ІФА для визначення аЦЦП так званого третього покоління, проте в ході порівняльних досліджень не було встановлено достовірного покращення діагностичних властивостей зазначених систем порівнянно з аналогічними другого покоління [12-15].

Наукові дослідження, які вивчали аЦЦП відмітили, що даний діагностичний маркер має РФ-схожу чутливість і абсолютну специфічність у випадку РА [1]. Результати спостережень показали, що аЦЦП, так само як і РФ, присутні у 80% пацієнтів з встановленим РА, при цьому, у групі здорових донорів або серед не РА-пацієнтів їх поширеність складає лише від 1 до 5%, відповідно. Доведено факт того, що близько 40% РФ-негативних пацієнтів є серопозитивними по визначенню аЦЦП, що додатково свідчить на користь діагностичного потенціалу даного імунологічного маркера.

Так, за даними Борткевич О.П. і співавт. [15] чутливість визначення сироваткового рівня аЦЦП тест-системою для ІФА II покоління при РА > 12 міс. становила 93%, при ранньому РА – 77%, відповідно [1]. У пацієнтів з «достовірним» РА незалежно від тривалості хвороби, враховуючи хворих з НДА, яким було діагностовано РА, чутливість аЦЦП складала 75% відповідно. Згідно даних того самого дослідження специфічність аЦЦП при РА складає 94%. Крім того продемонстровано, що визначення аЦЦП у випадку РА є не тільки високоспецифічним діагностичним методом, але є прогностичним маркером важкості кістково-деструктивних змін у суглобах пацієнтів [14] та особливостей клінічної картини РА [16].

Визначення аЦЦП дозволить клініцистам ефективно диференціювати пацієнтів з РА від хворих на інші захворювання суглобів, у випадках коли наявність РФ не вирішує цього питання.

Даними низки досліджень встановлено, що аЦЦП можуть виявлятися ще за багато років до дебюту РА. Nielen та співавт. [17] продемонстрували, що даний серологічний маркер виявлявся інколи за 14 років до появи перших симптомів захворювання. Схожі дані були отримані іншому дослідженні, які довели прогностичний потенціал аЦЦП у пацієнтів з недиференційованим артритом відносно перспективи розвитку РА [18]. В ході спостереження автори відмітили, що у 75% пацієнтів, які мали вихідні позитивні результати визначення аЦЦП, через 1 рік діагноз був змінений на РА. Через 3 роки ця частка зросла до 93% і це стало підтвердженням можливості використання аЦЦП як прогностичного маркера щодо перспективи розвитку РА. В інших роботах була доведена можливість аЦЦП бути предикторами розвитку більш тяжкого ерозивного ураження у хворих на РА.

Антитіла до цитрулінованого віментину та мутованого цитрулінованого віментину (МЦВ). Цитрулінований віментин був описаний як окремих

аутоантиген, що експресується синовіальною тканиною. Пізніше, було виявлено, що цитрулінований віментин є ідентичним до так званого антигену Sa, названого на ім'я пацієнта Savoie, у якого вперше була описана відповідна аутореактивність. Анти-Sa антитіла у хворих на РА мають високу специфічність (>98%), але одночасно обмежену чутливість (22 до 40%). Однак на сьогоднішній день немає комерційної тест-системи, що дозволяє визначати анти-Sa антитіла, хоча результатами цілої низки досліджень продемонстрована їх цінність у прогнозуванні важкого перебігу РА [19]. Більше того, анти-Sa антитіла володіють високими предикторними властивостями (84%-99%) у випадку РА та є тісно пов'язані з розвитком екстраартикулярних проявів та важкого ураження суглобів.

Результати останніх досліджень продемонстрували, що як цитрулінування так і мутація віментину може визначати його специфічні антигенні властивості. Так, останнім часом доступною для серологічної діагностики РА є тест-система ІФА для визначення МЦВ, яка демонструє аналогічну специфічність та чутливість зазначеного маркера з аЦЦП (20-22).

Результати порівняльного дослідження діагностичних властивостей МЦВ та аЦЦП, проведеного серед 1151 хворих на РА, продемонстрували однакову специфічність, проте вищу чутливість (82% проти 72%) зазначеного маркера. Більше того, встановлено достовірну кореляцію між титрами анти-МЦВ антитіл та важкістю перебігу РА і активністю хвороби, яка визначалась за індексом DAS28. Протягом послідовних 3 років спостереження за 42 хворими на РА [21], в результаті проведених 427 індивідуальних визначень, індекс DAS28 корелював як з титрами анти-МЦВ, так і аЦЦП. Так, у пацієнтів з більш активним перебігом РА титри анти-МЦВ були достовірно вищими порівняно з хворими з помірною активністю процесу.

За даними Mathsson L. та співавт. [23], які визначали аЦЦП та анти-МЦВ у 273 хворих на ранній РА специфічність обох методик була практично однаковою (95% для анти-МЦВ та 96% для аЦЦП), в той же час анти-МЦВ антитіла були більш чутливими (70,7% проти 57,9%). Так, на відміну від аЦЦП реактивності, аутореактивність до МЦВ була пов'язана з більшою активністю захворювання і його рентгенологічною прогресією. Таким чином аналогічно до аЦЦП, анти-МЦВ є корисними для раннього виявлення РА, зі схожою чутливістю (55,3% проти 59,3%), специфічністю (92,1% проти 92,3%) та предикторними властивостями (95,8% проти 96,1% відповідно) [18]. Однак, імовірно, анти-МЦВ антитіла потенційно мають можуть мати перевагу над аЦЦП за рахунок кращої кореляції з активністю та віддаленим прогнозом хвороби. Порівняльний аналіз діагностичної цінності окремих серологічних маркерів РА наведений у **таблиці 3.**

Інструментальна діагностика РА. Розвиток інструментальних методів діагностики РА призвів до того, що структурні зміни у суглобах кистей хворих на РА можна візуалізувати щонайменше трьома способами – стандартною рентгенографією, МРТ,

Таблиця 3

Діагностична та прогностична цінність основних серологічних маркерів РА

	<i>IgM РФ</i>	<i>IgA РФ</i>	<i>aЦЦП2</i>	<i>анти-МЦВ</i>
Чутливість для РА	60-80%	44%	39-94%	69.5-82%
Специфічність для РА	80-95%	84%	81-100%	90.3-98%
Чутливість при ранньому РА	15-30%	29-39%	25-58%	57-71%
Кореляція з активністю хвороби	сумнівна	так	ні	так
Кореляція з віддаленим наслідком	так	так	так	так
Зв'язок з поза-суглобовими проявами	так	так	так	невідомо

та ультразвуковим дослідженням (УЗД). За останні десятиріччя найбільших досягнень було досягнуто саме у УЗД та МР діагностиці різних стадій РА, і це призвело до суттєвої імплементації зазначених методів у повсякденну клінічну практику.

Роль **МРТ** у інструментальній діагностиці РА є добре визначеною в літературі. Так, зазначена методика дає можливість не тільки візуалізувати зміни у періартикулярних м'яких тканинах, синовіальній оболонці, а також дозволяє визначити ерозивні зміни кістки. Встановлено суттєву кореляцію між гістоморфологічними характеристиками запалених суглобів та змінами, виявленими на МР-томограммах [24]. Крім того, МРТ дозволяє візуалізувати набрякові зміни кісткового мозку, які є потенційними передвісниками початкових ерозивних змін і надає вражаючу можливість прогнозувати віддалений наслідок РА [25].

З метою візуалізації синовіїту, МРТ слід проводити з використанням внутрішньовенного контрастування гадолінієм. З метою більш чіткого описання набряку кісткового мозку та ерозивних змін прийнято проводити пре- та пост- контрастувальні Т-зважені знімки разом у Т2-зваженому режимі з пригніченням жиру. Задля стандартизації процедури проведення та методики оцінки змін на МР томограмах групою по визначенню наслідків у ревматології (The Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)) було розроблено міжнародну валідизовану напівкількісну МРТ шкалу для кісткових змін при РА (RAMRIS) [26]. При цьому зазначенна система оцінювання порівняно зі стандартною рентгенографією є більш чутливою для всіх змін, що відбуваються на різних стадіях хвороби, віддзеркалюючи особливості прогресування кісткових ерозивних змін [27, 28].

Численними дослідження проводилось визначення прогностичного потенціалу МРТ при ранньому РА. Так, визначено що синовіїт і набряк кісткового мозку не є високоспецифічними ознаками

РА порівняно з іншими запальними артропатіями. Проте, в той же час вихідні зміни на МР томограмах мають добру кореляцію з поширеністю ерозій як у коротко-, так і у довготерміновому вимірі періоду спостереження [29-31].

Розвиток методики МРТ не перебуває у статичному середовищі, зокрема нещодавно було запропоновано декілька інновацій, що здійснюють більш сприятливий вплив на сприйняття хворими на РА даної процедури, зокрема запропоновано декілька нових контрастних речовин, що мають виражену тропність до синовіальної оболонки, з більш тривалим періодом локальної затримки і дозволяють проводити оцінку більшої кількості суглобів за час одного сеансу; а також використання тотального МРТ, як засобу визначення найбільш біологічно активних суглобів залучених у патологічний процес [32]. Незважаючи на вражаючі можливості візуалізації суглобів при РА, МРТ має цілу низку недоліків, зокрема обмежений доступ до сканерів у деяких медичних центрах, а також вартість дослідження, що обумовлюють лише потенційну імовірність використання МРТ у повсякденній клінічній практиці.

Ультразвукове дослідження (УЗД). Останніми роками методиці УЗД РА приділялась підвищена увага з боку науковців [5, 8, 33]. Цей інтерес полягає у широкому спектрі можливостей УЗД, що включає не лише здатність проведення діагностичних, терапевтичних процедур, а також здійсненні моніторингу прогресування хвороби [34, 35]. Як для візуалізуючої методики, високочастотне УЗД дозволяє отримати велику кількість високоінформативних характеристик РА, включаючи точне описання як змін у періартикулярних м'яких тканинах, так і кісткових змін на всіх стадіях захворювання. Серед інших переваг дослідження - динамічність спостереження, відсутність опромінення і порівняно низьку вартість методики. За допомогою використання УЗД, як сірої шкали та методу Допплера, існує можливість встановлення цілої сукупності морфологічних структурних змін при РА, які включають запальні зміни синовіальної оболонки, суміжних з суглобами м'яких тканин та інших періартикулярних структур [36-39]. УЗД у хворих на РА дозволяє також візуалізувати ерозивні зміни, навіть мікроскопічного розміру (< 1мм в діаметрі). Здатність до виявлення ерозивних змін за допомогою УЗД є більшою порівняно з класичною рентгенографією, але поступається в цьому сенсі чутливості МРТ до визначення аналогічних змін [40].

Незважаючи на численні спроби розробити систему оцінювання УЗ змін у суглобах хворих на РА, єдина валідизована шкала оцінювання до цього часу не розроблена. Отже, системного підходу до проведення дослідження не існує, тому УЗД хворих на РА найчастіше зводиться до дослідження окремих уражених суглобів, з клінічною симптоматикою або тих, які найчастіше вражаються при РА.

Наразі існують лише нечисленні дані спостережень, щодо визначення зв'язку між вихідними УЗ характеристиками хворих на РА та подальшими

функціональними наслідками захворювання. У недовготривалих дослідженнях встановлено кореляційний зв'язок між ступенем синовіального запалення визначеного за сірою шкалою доплерографічним методом та послідуною активністю хвороби і специфічними рентгенографічними змінами [41-44]. Крім того, УЗД надає можливість виявлення субклінічного синовіїту у тих хворих на РА, які за оцінкою індексу активності захворювання була визначена клінічна ремісія.

Декількома дослідниками була проведена спроба залучити УЗД у якості терапевтичного моніторингового методу [44, 46]. Ці дослідження включали проведення як локальних внутрішньосуглобових ін'єкцій, так і послідуною системну імуносупресивну терапію, з використанням біологічних агентів. Результати зазначених досліджень варіювали, але передбачили потенційну можливість використання УЗ в якості корисної методики моніторингу хворих на РА. Роль УЗ у визначенні певної терапевтичної тактики ведення хворих потребує подальшого вивчення.

Таким чином, діагностична роль УЗД у повсякденній ревматологічній практиці є добре встановленою, проте також перебуває у стані постійного удосконалення. Так, використання трьохмірного (3D) УЗД є багатообіцяючою методикою для отримання вирішення тих задач, які є не по силах традиційному УЗД. Остання розробка у УЗД називається «Нашаровані знімки» ("Fusion Imaging") – одночасне комбіноване проведення УЗД та КТ або МРТ, яка значно покращує діагностичну точність за рахунок візуалізації структур з врахуванням індивідуальних характеристик кожної моделі.

Таким чином, підсумовуючи цінність окремих методик візуалізації змін у суглобах, відмітимо, що традиційна рентгенографія – широкорозповсюджений інструментальний метод діагностики РА – здатна надавати лише непряму інформацію про запалення синовіальної оболонки, є не чутливою для визначення ранніх кістково-деструктивних змін у суглобах. До недавнього часу, відсутність ефективного лікування, що було б здатне попередити розвиток ерозивних змін у суглобах хворих на РА, обмежувало потребу у виявленні найбільш чутливого методу візуалізації. Ця ситуація радикально змінилась після впровадження нових лікарських засобів – біологічних агентів, що визначило нову вимогу до методів візуалізації – виявлення контингенту хворих на РА з найбільш агресивним перебігом патологічного процесу на ранніх стадіях захворювання. Наразі цій вимозі відповідають лише МРТ та УЗД суглобового апарату. Серед найбільш типових характеристик, які виявляються у хворих на ранній РА, слід відмітити синовіїт, теносиновіїт, кісткові ерозії, набряк кісткового мозку та бурсит.

Відповідно до приведених фактів, на сьогоднішній день удосконалення діагностики ранньої стадії РА є надзвичайно актуальним питанням. Вже встановлено, що РА варто розглядати як ургентне захворювання, при якому своєчасно встановлений діагноз та раннє призначення адекватної терапії

суттєво покращує перебіг захворювання, здатне викликати тривалу клінічну ремісію, а отже є критичним моментом, що вирішує подальшу долю пацієнта.

Результати досліджень та їх обговорення.

У проведеному дослідженні показана роль оцінки вмісту в плазмі анти-ЦЦП, ХОМП як прогностичних факторів розвитку РА. Статистичний аналіз отриманих даних виявив взаємозв'язок між підвищеною концентрацією ХОМП і прогресуванням суглобових змін у пацієнтів з РА, у яких відсутнє підвищення рівня анти-ЦЦП плазми (табл. 4).

Узгоджуються з цим дослідженням результати вивчення доклінічної стадії РА у пацієнтів з підвищеним титром анти-ЦЦП, у яких виявлено взаємозв'язок останнього з прогресуванням суглобових змін за даними рентгенологічного дослідження після встановлення діагнозу. Це свідчить про те, що активність

Таблиця 4

Динаміка патологічних змін структури хряща у пацієнтів з РА різних груп після 12-ти місячного періоду спостереження

Показник	1 група	2 група	3 група
	1	2	3
Анти-ЦЦП-позитивні, %	31±2, 59	18±1,88 P ₁₋₂ <0,01	12±1,17 P ₁₋₃ <0,01, P ₂₋₃ <0,01
ХОМП, Ед / л	11,8±0,73	15,3±0,62 P ₁₋₂ <0,01	8,4±0,94 P ₁₋₃ <0,01, P ₂₋₃ <0,01
Виявлення ерозій початково / через 12 міс., %	χ ² =10,93, p<0,01	χ ² =10,67, p<0,01	χ ² =0,76, p=0,383
Кількість ерозій початково / через 12 міс., Шт.	8,04±0,28/ 18,11±0,71 P ₈₋₁₂ <0,01	2,21±0,23/ 15,42±0,68 P ₈₋₁₂ <0,001	3,14±0,42/ 7,08±0,55 р.н.д.
Виявлення синовітом і тендинітів початково / через 12 міс., %	χ ² =4,61, p<0,05	χ ² =4,9, p<0,05	χ ² =0,18, p=0,676

Примітка: P_{1-2,3} – рівень значущості відмінностей при попарному порівнянні відповідних груп. P₈₋₁₂ - рівень значущості відмінностей при порівнянні вихідних значень (частот) і після 12-ти місячного періоду спостереження.

патологічних процесів, що ведуть до деструкції суглобових структур, підвищена задовго до розвитку клінічної картини захворювання. Підвищена реорганізація суглобового хряща може служити дуже раннім маркером ушкодження хрящової поверхні за даними рентгенологічного дослідження. За даними ряду досліджень було показано, що у більшості осіб з ранніми змінами у вигляді підвищення рівня ХОМП при відсутності підвищення анти-ЦЦП надалі розвивався РА.

Використання імуноферментного методу вивчення змісту ХОМП в крові дозволяє визначити його концентрації в плазмі, в той же час не може провести аналіз змісту окремих фрагментів ХОМП. Тому визначення підвищеної концентрації ХОМП у

Частота та особливості уражень сухожиль м'язів згиначів та розгиначів пальців кистей у хворих на ранній РА

Пальці	Ураження сухожиль-згиначів			Ураження сухожиль-розгиначів		
	Загалом, n (%)	Ексудативний теносиновіт, n (%)	Ексудативно – проліферативний теносиновіт, n (%)	Загалом, n (%)	Ексудативний теносиновіт, n (%)	Ексудативно – проліферативний теносиновіт, n (%)
I	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	4 (5,2)	3 (3,9)	1 (1,3)
II	58 (77,3)	52 (69,3)	6 (8,0)	26 (34,7)	24 (32,0)	2 (2,6)
III	36 (48,0)	35 (46,7)	1 (1,3)	18 (24,0)	18 (24,0)	0 (0,0)
IV	22 (29,3)	20 (26,7)	2 (2,7)	12 (16,0)	9 (12,0)	3 (3,9)
V	13 (17,3)	13 (17,3)	0 (0,0)	6 (8,0)	6 (8,0)	0 (0,0)

пацієнтів з відсутністю анти-ЦЦП може відображати сумарний вміст фрагментів ХОМП, які свідчать про явища реорганізації хрящової тканини, однією з причин чого може бути розвиток РА.

У дослідженні японських авторів показано, що ерозії кісток, що спостерігаються за допомогою МРТ дослідження, пов'язані з більш високими концентраціями ХОМП, в той же час зазначено, що ХОМП сироватки мав тенденцію бути нижче серед пацієнтів з наявністю а-ЦЦП, ніж при його відсутності [5]. У нашому дослідженні також видно, що при наявності анти-ЦЦП немає вираженого зростання вмісту в плазмі ХОМП. Подібні результати отримані у дослідженні європейських авторів [18,23]. Взаємовідносини між рівнями ХОМП і а-ЦЦП вимагають подальшого вивчення на більш ранніх етапах доклінічного періоду РА, а також у процесі спостереження за пацієнтами після постановки діагнозу.

За даними первинного УЗД хворих на ранній РА, в обстежених пацієнтів найбільш часто вражалися сухожилля загальних м'язів-згиначів і розгиначів кистей: в цілому у 52 осіб (69,3%) та 23 (30,7%), відповідно. Ураження сухожиль окремих пальців кистей (I-V) в режимі продольного та поперечного сканування мало свої закономірності (табл. 5). Так, теносиновіт одного або більш сухожиль м'язів-згиначів пальців при первинному УЗД (у середньому 1,73 на 1 хворого) виявлений у 68 хворих на ранній РА (90,67%). Теносиновіт сухожиль м'язів-розгиначів

пальців (в середньому 0,88 на 1 хворого) виявлений у 28 хворих на ранній РА (37,30%). Результати отриманих даних наведені в таблиці 5.

Сухожилля м'язів-згиначів окремих пальців вражаються більш часто, ніж розгиначів (90,67% хворих порівняно з 37,3%, відповідно); за частотою ураження I місце займає II палець, потім йде III палець. Частота уражень сухожиль IV та V пальців кистей є меншою (табл. 5).

Висновки.

1. Показник вмісту ХОМП у хворих на РА з нормальним рівнем а-ЦЦП може бути використаний в якості діагностичного маркера раннього РА.

2. У хворих з раннім РА та серонегативністю (за вмістом аЦЦП), при високих значеннях ХОМП, найбільш висока частота ерозивно-деструктивних змін за результатами МРТ.

3. Ураження сухожиль згиначів та розгиначів пальців кистей у хворих на ранній РА (клінічна маніфестація – від 1 до 6 місяців) є високою, причому ці явища передують ушкодженню інших тканин опорно-рухового апарата, в т.ч. синовіальної оболонки та ерозивним ураженням кісток.

Перспективи подальших досліджень. Подальшими перспективними напрямками є вивчення впливу терапії на рівень ХОМП в залежності від ступеня ерозивно-деструктивних змін за результатами МРТ.

Список літератури

1. Борткевич О. П. Особливості перебігу ранньої стадії ревматоїдного артриту за даними 12-місячного проспективного спостереження / О. П., Борткевич, Ю. В. Білявська // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 1 (36). – С. 40–43.
2. Борткевич О. П. Прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів у хворих на ранній ревматоїдний артрит і прогнозування його перебігу / О. П. Борткевич // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 3 (13). – С. 62–68.
3. Dixon W. Does early rheumatoid arthritis exist? / Dixon W., Symmons D. // Best Practice and Research Clinical Rheumatology. – 2005. – Vol. 19 (1). – P. 37–53.
4. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of clinical guide / Emery P., Breedveld F. C., Dougados M. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 290–297.
5. Emery P. Practical aspects of treatment of rheumatoid arthritis, when, how, what is the evidence? / P. Emery // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 2. – P. SP 0001.
6. de Vries-Bouwstra J. K. D. Biologics in early rheumatoid arthritis / Vries-Bouwstra J. K. D., Breedveld B. A. C., Ferdinand C. // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 31. – P. 745–762.
7. Насонов Е. Л. Почему необходимы ранние диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е. Л. Насонов // ПМЖ. – 2003. – № 10(6). – С. 5–21.
8. Smolen J. S. Challenges of predicting treatment response in patients with rheumatoid arthritis / Smolen J. S., Aletaha D. // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2005. – Vol. 1. – P. 62–63.

9. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Коваленко В. М., Шуба Н. М. (ред.). – К.: Зовнішторгвидав України, 2004. – 156 с.
10. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
11. van Venrooij W. J. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis / van Venrooij W. J., Zendman A. J., Pruijij G. J. // *Autoimmun Rev.* – 2006. – Vol. 6. – P. 37–41.
12. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins / Bizzara N., Tonutti E., Tozzoli R., Villalta D. // *Clin Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 1527–1533.
13. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis in the diagnosis of rheumatoid arthritis / Coenen D., Verschueren P., Westhovens R., Bossuyt X. // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 498–504.
14. van Venrooij W. J. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis / van Venrooij W. J., Hazes J. M., Visser H. // *Neth. J. Med.* – 2002. – Vol. 60. – P. 383–388.
15. Борткевич О. П. Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів з різною тривалістю ревматоїдного артриту / О. П., Борткевич, Ю. В. Білявська // *Укр. ревматол. журн.* – 2008. – № 3 (33). – С. 58–64.
16. Яременко О. Б. Діагностика ревматоїдного артрита на ранніх стадіях / О. Б. Яременко, А. М. Микитенко // *Здоров'я України.* – 2008. – № 5 (1). – С. 63–65.
17. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis / Nielen M. M., van der Horst A. R., van Schaardenburg D. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1199–1204.
18. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study / Usum J., Nielen M. M., van Schaardenburg D. [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1–6.
19. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin / Vossenaar E. R., Despres N., Lapointe E. [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6. – P. R142–R150.
20. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis / Dejaco C., Klotz W., Larcher H. [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. 36–45.
21. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis / Bang H., Egerer K., Gauliard A. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 2503–2511.
22. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis / Soós L., Szekanecz Z., Szabo Z. [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 1658–1663.
23. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis / Mathsson L., Mullazehl M., Wick M. C. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 36–45.
24. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium / Østergaard M., Stoltenberg M., Lovgreen-Nielsen P. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1856–1867.
25. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis / Jimenez-Boj E., Nobauer-Huhmann I., Hansilk-Schnabel B. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1118–1124.
26. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RAMRI scoring system / Østergaard M., Peterfy C., Conaghan P. [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1385–1386.
27. Erosive progression revealed by MRI in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, even in patients with persistent MRI and clinical signs of joint inflammation / Dohn U. M., Skjodt H., Hetland M. L. [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1857–1861.
28. Østergaard M. Imaging in rheumatoid arthritis-status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography / Østergaard M., Pedersen S. J., Dohn U. M. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1019–1044.
29. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve month randomized, double-blind, placebocontrolled trial / Quinn M. A., Conaghan P. G., O'Connor P. J. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 27–35.
30. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis / Jarrett S. J., Conaghan P. G., Sloan V. S. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1410–1414.
31. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone / Durez P., Malghem J., Nzeusseu T. A. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 3919–3927.
32. Modern imaging techniques: a revolution for rheumatology practice / Cimmino M. A., Grassi W., Cutolo M. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 951–959.
33. Борткевич О. П. Ураження плечових суглобів у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-інструментальне дослідження / О. П. Борткевич, К. А. Терзов // *Укр. ревматол. журн.* – 2006. – № 2 (24). – С. 61–65.
34. Musculoskeletal ultrasound training in rheumatology: the Belfast experience / Taggart A., Filippucci E., Wright G. [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 102–105.
35. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research / Meenagh G., Filippucci E., Kane D. [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 6. – P. 3–5.
36. Терзов К. А. Оценка поражения суставов кистей у больных ранним ревматоидным артритом / К. А. Терзов, О. П. Борткевич // *Укр. ревматол. журн.* – 2005. – № 2 (20). – С. 45–48.
37. Терзов К. А. Роль ультразвукового дослідження в оцінці уражень колінних суглобів у хворих на ревматоїдний артрит / К. А. Терзов, О. П. Борткевич, О. М. Масик // *Укр. ревматол. журн.* – 2006. – № 1 (23). – С. 57–61.

38. Grassi W. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique / Grassi W., Cervini C. // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 268–271.
39. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging / Szkudlarek M., Court-Payen, Strandberg C. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2018–2023.
40. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis / Hoving J. L., Buchbinder R., Hall S. [et al.] // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P. 663–675.
41. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints / Backhaus M., Burmester G. R., Sandrock D. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 895–904.
42. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo- controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis / Taylor P. C., Steuer A., Gruber J. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 1107–1116.
43. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / Scheel A. K., Hermann K. G., Ohrndorf S. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 595–600.
44. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression / Naredo E., Collado P., Cruz A. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57. – P. 116–124.
45. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis / Iagnocco A., Filippucci E., Perella C. [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 35–40.

УДК 616-071+616.72-002

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В ДЕБЮТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Коваленко В.М., Рекалов Д.Г.

Резюме. Метою дослідження було вивчення рівнів а-ЦЦП, ХОМП у пацієнтів з раннім РА, а також встановлення взаємозв'язку між цими показниками та ступенем ерозивно-деструктивних змін суглобів за даними МРТ та УЗД. Показано, що вміст ХОМП у хворих на РА з нормальним рівнем а-ЦЦП може бути використаний в якості діагностичного маркера раннього РА. У хворих з раннім РА та серонегативністю (за вмістом аЦЦП), при високих значеннях ХОМП, найбільш висока частота ерозивно-деструктивних змін за результатами МРТ. Ураження сухожиль згиначів та розгиначів пальців кистей у хворих на ранній РА є високою, причому ці явища передують uszkodженню синовіальної оболонки та ерозивним ураженням кісток.

Ключові слова: хрящовий олігомеричний матриксний протеїн, ранній ревматоїдний артрит.

УДК 616-071+616.72-002

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Коваленко В.Н., Рекалов Д.Г.

Резюме. Целью исследования было изучение уровней а-ЦЦП, ХОМП у пациентов с ранним РА, а также установление взаимосвязи между этими показателями и степенью эрозивно-деструктивных изменений суставов по данным МРТ и УЗИ. Показано, что содержание ХОМП у больных РА с нормальным уровнем а-ЦЦП может быть использовано в качестве диагностического маркера раннего РА. У больных с ранним РА и серонегативностью (согласно аЦЦП), при высоких значениях ХОМП, наиболее высокая частота эрозивно-деструктивных изменений по результатам МРТ. Поражение сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев кистей у больных на ранней РА высока, причем эти явления предшествуют повреждению синовиальной оболочки и эрозивным поражением костей.

Ключевые слова: хрящевой олигомерический матриксный протеин, ранний ревматоидный артрит.

UDC 616-071+616.72-002

Features Of The Rheumatoid Arthritis Diagnosis In The Disease Onset

Kovalenko V.M., Rekalov D.G.

Summary. The aim was to assess the levels of a-CCP, HOMP in patients with early RA, as well as establishing the relationship between these parameters and the degree of erosive and destructive changes of the joints on MRI and ultrasound. It is shown that the content HOMP in RA patients with normal levels of a-CCP can be used as a diagnostic marker of early RA. In patients with early seronegative RA (according to the a-CCP), at high HOMP, the highest frequency of erosive and destructive changes on MRI results. The defeat of the flexor and extensor tendons of finger joints in patients with early RA is high, and these events precede the damage of the synovial membrane and erosive lesions of bone.

Key words: cartilage matrix oligomeric protein, early rheumatoid arthritis.

Стаття надійшла 25.05.2012 р.
Рецензент – проф. Потяженко М.М.