

Предиктори розвитку ревматоїдного артриту у хворих із недиференційованим суглобовим синдромом

О.В. ШМАНЬКО

/ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ/

Резюме

Предикторы развития ревматоидного артрита у больных с недифференцированным суставным синдромом

О.В. Шманько

Цель исследования – определить наиболее чувствительные маркеры (предикторы) развития эрозивного артрита у больных с недифференцированным суставным синдромом незначительной продолжительности (до 6 месяцев).

В исследование было включено 72 больных с недифференцированным артритом (НДА): 53 (73,6%) женщины, 19 (26,4%) мужчин, средний возраст – 41,4±2,9 лет. В среднем продолжительность заболевания – 3,6±1,7 месяца. Пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, а также согласно общепринятым методикам оценивался суставной статус (число болезненных суставов – ЧБС, число припухших суставов – ЧПС, индекс Ричи) и функциональное состояние. Активность заболевания оценивалась по интегральному индексу активности заболевания – Disease Activity Score (DAS)/DAS28. Показателями лабораторной активности были уровни СОЭ, С-реактивного протеина (СРП), уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Кроме того, всем пациентам определялись сывороточные уровни аутоантител к циклическому цитрулинированному пептиду (аЦЦП) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора DIASTAT (Axis Shield, UK), суммарного ревматоидного фактора (РФ) («Векторбест», Россия), IgM РФ методом ИФА.

Наиболее чувствительными предикторами трансформации недифференцированного артрита в РА были: продолжительность утренней скованности ($r=+0,35$; $p<0,001$), ЧБС ($r=+0,37$; $p<0,001$), сывороточный уровень СРП ($r=+0,32$; $p<0,001$), суммарный РФ ($r=+0,37$; $p<0,001$), аЦЦП ($r=+0,41$; $p<0,001$), значение DAS28 ($r=+0,36$; $p<0,001$) и определение синовита с пролиферирующей синовиальной оболочкой по данным УЗИ ($r=+0,42$; $p<0,001$). Создание модели прогнозирования развития и прогрессирования ранней стадии РА с учетом указанных маркеров позволит индивидуализировать подходы к терапии данной категории пациентов.

Ключевые слова: предикторы, недифференцированный артрит, ревматоидный артрит

Summary

Predictors of Rheumatoid Arthritis Transformation in Patients with Undifferentiated Joint Syndrome

O.V. Shmanko

Objective – to estimate the most sensitive markers (predictors) of erosive arthritis development in patients with undifferentiated joint syndrome short duration (up to 6 months).

72 patients with UA: 53 (73,6%) women, 19 (26,4%) men, mean age 41,4±2,9 years. Mean disease duration 3,6±1,7 months. All patients were undergone complex clinical-laboratory assessment, joint syndrome was evaluated according to standard methods (pain and swollen joint count Ritchie index), patients functional status was assessed using HAQ. Disease activity was estimated using Disease activity Score/DAS28. ESR, C-reactive protein and hemoglobin level were the indices of laboratory disease activity. Serum level of anti-cyclic citrullinated antibodies (anti-CCP) by immunofluorescence method (IFM) using commercial kit DIASTAT (Axis Shield, UK), total rheumatoid factor (RF), IgM RF by IFM ("Vectorbest", Russia) were assessed in all patients.

The most sensitive predictors of undifferentiated arthritis transformation into RA were: morning stiffness duration ($r=+0,35$; $p<0,001$), pain joint count ($r=+0,37$; $p<0,001$), serum CRP level ($r=+0,32$; $p<0,001$), total RF ($r=+0,37$; $p<0,001$), anti-CCP ($r=+0,41$; $p<0,001$), DAS28 ($r=+0,36$; $p<0,001$) and synovitis with synovium proliferation according to joint sonographic investigation. The development of model of RA early stages manifestation and progression allow to individualize treatment approaches.

Key words: predictors, undifferentiated arthritis, early rheumatoid arthritis

Ревматоїдний артрит (РА) – хвороба, що має значну питому вагу у структурі загальної захворюваності населення, характеризується особливим медико-соціальним значенням у зв'язку зі швидко наступаючою інвалідизацією часто в найбільш працездатному віці [Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2009]. Клінічні симптоми в дебюті РА є неспецифічними і можуть спостерігатись при численних захворюваннях, не завжди ревматологічного профілю. Даний факт значно ускладнює точне встановлення діагнозу на ранніх стадіях патологічного процесу, коли його зворотність є найбільш реальною. Для встановлення генезу суглобового синдрому у клінічній практиці було запроваджено принцип диферен-

ціації хворих із суглобовим синдромом. Так, згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної Ліги, прийнято розподіляти на ранній артрит, котрий може трансформуватись в РА чи іншу артропатію; артрит, котрий може спонтанно зникнути, чи залишитись недиференційованим артритом. Використання поняття недиференційованого артриту, окрім наукової доцільності, у повсякденній клінічній практиці дозволяє уникати поширеної і в цілому досить серйозної (як для статистики, так і для пацієнтів) проблеми, коли хворим із атипичними варіантами суглобового синдрому встановлюється невірний діагноз і відповідно необґрунтовано проводиться терапія [Hitchon C.A et al., 2005].

Існує цілий ряд проблем, з котрими зіштовхуються дослідники, що мають на меті вивчення хворих із недиференційованим артритом (НДА). В першу чергу, це те, що НДА не є чітко описаною окремою нозологічною категорією. На практиці всі випадки артриту, що не підпадають під ознаки жодної нозологічної форми, прийнято відносити до «недиференційованого» артриту. По друге, при включенні пацієнтів у дослідження, присвячені вивченню раннього артриту, використовують різноманітні критерії для описання даної ранньої стадії суглобового синдрому, що в перспективі призводить до складнощів проведення порівняльного аналізу досліджуваних груп. В цілому ж пацієнтів із НДА розглядають із позицій потенційної можливості розвитку персистуючого запального артриту, включаючи РА, для котрих чіткої клінічної моделі (поки) не існує [Verroort K.N. et al., 2004]. В той же час, прогноз перебігу НДА може суттєво відрізнятись: в одних хворих, ще в період діагностичного пошуку настає спонтанна ремісія, в інших – розвивається тяжкий деструктивний РА. А оскільки раннє призначення агресивної терапії хворим на РА розглядається як найефективніший засіб сповільнення прогресування патологічного процесу, а часто навіть як спосіб індукції ремісії, важливим є виділення серед пацієнтів із НДА категорії осіб із потенційною ймовірністю розвитку РА. І, навпаки, існує реальна можливість уникнути недоцільного агресивного лікування пацієнтів із хворобами, що мають більш сприятливий перебіг [Verroort K.N. et al., 2004].

Наразі питання ранньої діагностики РА є особливо актуальним і викликає зацікавленість серед ревматологів усього світу, оскільки виявити і встановити РА у дебюті патологічного процесу є досить складною задачею, через наявність цілого ряду як об'єктивних, так і суб'єктивних причин. В першу чергу, слід зазначити, що дебют РА не має чіткої симптоматики, ранні прояви часто не є специфічними і зустрічаються при цілому ряді інших захворювань як ревматологічних, так і неревматологічних [Марусенко І.М. і соавт., 2003]. Труднощі діагностики РА, як і інших ревматичних захворювань, обумовлені невідомими етіопатогенезами, включаючи особливості імуногенетики патологічного процесу. Крім того, на ранніх етапах існує значна схожість клінічної і рентгенологічної симптоматики більшості ревматичних захворювань, саме через це остаточний діагноз іноді встановлюється через декілька років.

Тому метою даного дослідження стало визначення найчутливіших маркерів (предикторів) розвитку ерозивного артриту у хворих із недиференційованим суглобовим синдромом незначної тривалості (до 6 місяців).

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 72 хворих: 53 (73,6%) жінки, 19 (26,4%) чоловіків, віком від 24 до 66 років (середній вік $41,4 \pm 2,9$ року). Тривалість захворювання варіювала від 4 тижнів до 6 місяців (середня тривалість $3,6 \pm 1,7$ місяця). В дослідження включались пацієнти з наявністю хоча б одного з наступних симптомів:

- 1) наявність артриту хоча б одного суглоба;
- 2) позитивний тест бокового стискання суглобів кистей або/та стоп;
- 3) присутність ранкової скутості тривалістю 30 хвилин і більше. Крім того, пацієнти включались у дослідження тільки за умови наявності синовіту, що не має специфічного етіологічного фактору та за умови відсутності типового ерозивного процесу.

Варіант дебюту суглобового синдрому (моно-, оліго- чи поліартрит) визначався залежно від кількості залучених суглобів та

присутності системних позасуглобових проявів. Всі хворі підлягали фізикальному обстеженню, оцінка суглобового статусу проводилась із використанням суглобового індексу Річі, визначались число болючих (ЧБС) і припухлих суглобів (ЧПС), функціональний індекс здоров'я оцінювався з використанням Health Assessment Questionnaire (HAQ), активність патологічного процесу проводилась за значенням інтегрального індексу активності хвороби Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS28 з врахуванням значення С-реактивного білка (СРБ). Показниками лабораторної активності були рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), сироватковий рівень СРБ, рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів. Крім того, пацієнтам проводилось визначення панелі аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) з використанням комерційного набору DIASAT (Axis Shield, UK) методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначались сироваткові рівні сумарного ревматоїдного фактору (РФ), ІgM РФ методом ІФА.

З метою верифікації артриту пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату (УЗД ОРА), при цьому оцінювався стан уражених суглобів, а також визначались зміни у периапартрикулярних тканинах (капсула, сухожилко-з'язковий апарат) та інтраартикулярних структурах (об'єм і характер випоту, товщина та структура синовіальної оболонки, контури суглобових поверхонь, суглобові співвідношення). Всім пацієнтам проводилось рентгенологічне дослідження уражених суглобів, а також дистальних відділів кистей та стоп незалежно від наявності у них артриту.

Лікування хворих із НДА ґрунтувалось на клінічних рекомендаціях Європейської антиревматичної Ліги [Combe B. et al., 2007] і передбачало призначення нестероїдних протизапальних препаратів, за необхідності глюкокортикоїдів (переважно внутрішньосуглобово, у ряді випадків проводились поодинокі внутрішньом'язові ін'єкції), при тривалості симптомів артриту протягом трьох місяців спостереження пацієнтам індивідуально вирішувалось питання щодо призначення терапії «базисними» антиревматичними препаратами. При цьому переважна більшість хворих отримувала метотрексат у дозі від 10 мг/тиж. *per os* або внутрішньом'язово.

Пацієнти спостерігались протягом 12 місяців із повторними оглядами кожні 3 місяці, під час котрих проводилась оцінка динаміки суглобового синдрому, а також ознаки стабілізації патологічного процесу, наявність ремісії або рецидивів хвороби.

Отримані дані оброблялись із використанням електронних таблиць «Microsoft Excel XP» та пакету програм Statistika 6.0 («StatSoft», США). Для опису вибіркового нормального розподілу даних використовували середнє значення ознаки (M), стандартну похибку (m), коефіцієнт достовірності (p). Достовірними вважались результати при ймовірності похибки $p < 0,05$. Вивчення взаємозв'язку між показниками проводилось методом рангової кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

Із 72 пацієнтів, включених у дослідження, 6 (8,3%) хворих були виключені з подальшого спостереження внаслідок верифікації інших діагнозів вже у дебюті захворювання. Так, на етапі первинного та додаткових обстежень було діагностовано: системний червоний вовчак – 2 особи, серонегативні спонділоартрити – 2 особи, вірусний гепатит С – 1 особа та остеоартроз – 1 особа. В той же час у 10 (13,9%) пацієнтів було відмічено розвиток стійкої спонтанної ремісії. Протягом 12 місяців спостереження РА розвинувся у 34 (47,2%) пацієнтів, а у 22 (30,6%) осіб генез суглобового синдрому залишився невідомим.

В подальшому ми аналізували дані по групі пацієнтів з НДА (n=34), у яких в ході спостереження розвинувся РА, для виявлення особливостей перебігу дуже ранньої стадії процесу. Серед даної когорти хворих відмічались наступні варіанти дебюту захворювання: моно- або олігоартрикулярний у більшості пацієнтів – 22 (64,7%), поліартрикулярний у 12 (35,3%) осіб відповідно. Причому при дебюті захворювання з моноолігартритичного варіанту у процес залучались переважно великі (колінні, плечові, гомілковоступеневі, рідше кульшові) суглоби. У випадку поліартритичної форми ураження суглобів у дебюті, у процес залучались переважно суглоби кистей, а артрит був нетиповий, зокрема носив нестійкий або асиметричний характер.

Клінічна характеристика пацієнтів із НДА, в яких розвинувся або не розвинувся РА, наведена у таблиці 1.

Отримані дані дають підстави стверджувати, що пацієнти з НДА та потенційною можливістю розвитку РА є частіше особами жіночої статі, хоч і нетиповим, але поліартрикулярним варіантом ураження суглобів з більшою тривалістю ранкової скутості і більшою кількістю уражених суглобів. В обох групах обстежених пацієнтів виявлено позасуглобові прояви РА. В свою чергу, частота позасуглобових проявів між групами обстежених пацієнтів статистично не відрізнялась, певні особливості було відмічено у структурі системних уражень. Так, якщо у 2 (9,1%) пацієнтів із групи НДА без трансформації у РА це були прояви переважно загальнотрофічного синдрому: лихоманка і/чи схуднення, то у другій групі обстежених пацієнтів це були: системний васкуліт – 2 (5,9%) пацієнти, нейропатія – 1 (2,9%), аміотрофічний синдром – 1 (2,9%) особа.

Ми також порівняли середні значення окремих лабораторних показників та імунологічних маркерів у групах пацієнтів із НДА та оцінили значення у потенційну можливість розвитку РА (табл. 2)

Таблиця 1. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів із недиференційованим артритом

Показник	Недиференційований артрит з трансформацією в ревматоїдний артрит (n=34)	Недиференційований артрит без трансформації в ревматоїдний артрит (n=22)	p
Вік, роки	45,6±1,9	40,2±2,7	p>0,05
Стать: - жінки - чоловіки	27 (79,4%) 7 (20,6%)	12 (54,5%)* 10 (45,5%)*	p<0,05
Варіант дебюту - моноолігартрит - поліартрит	18 (52,9%) 17 (47,1%)	17 (77,3%)* 5 (22,7%)*	p<0,05
Ранкова скутість - немає - до 1 години - більше 1 години	5 (14,7%) 19 (55,9%) 10 (29,4%)	8 (36,4%)* 10 (45,5%) 4 (18,1%)	p<0,05 p>0,05 p>0,05
ЧБС	8,3±0,9	6,2±0,7*	p<0,05
ЧПС	3,7±0,9	2,4±1,1	p>0,05
Індекс Річі	8,6±1,2	5,9±0,9*	p<0,05
DAS28	3,1±0,5	2,5±0,2	p>0,05
HAQ	1,6±0,4	1,1±0,3	p>0,05
Ерозії за даними рентгенографії	2 (5,9%)	-	p>0,05
Позасуглобові прояви	4 (11,8%)	2 (9,1%)	p>0,05

Примітки: ЧБС – число болючих суглобів; ЧПС – число припухлих суглобів; DAS28 – інтегральний індекс активності захворювання (Disease Activity Score); HAQ – функціональний індекс здоров'я (Health Assessment Questionnaire).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика лабораторної активності у групах обстежених хворих

Показник	Недиференційований артрит з трансформацією в ревматоїдний артрит (n=34)	Недиференційований артрит без трансформації в ревматоїдний артрит (n=22)	p
Гемоглобін, г/л	107±11,3	111±5,4	p>0,05
Лейкоцити x 10 ⁹ /л	8,7±2,2	6,9±3,7	p>0,05
Тромбоцити x 10 ⁹ /л	156±9,8	187±17,8	p>0,05
ШОЕ, мм/год	28,5±4,7	15,6±3,9*	p<0,05
СРП, мг/л	23,9±5,1	11,8±2,9*	p<0,05
РФ сумарний (ІФА)+	13 (38,2%)	3 (13,6%)*	p<0,05
аЦЦП+	14 (41,2%)	1 (4,5%)*	p<0,05

Примітки: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРП – С-реактивний протеїн; РФ – ревматоїдний фактор; ІФА – імуноферментний аналіз; аЦЦП – аутоантитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

Таблиця 3. Зв'язок між клініко-лабораторною характеристикою недиференційованого артриту та потенційною можливістю його трансформації у ревматоїдний артрит

Показник	Трансформація недиференційованого артриту в ревматоїдний артрит	Сила зв'язку	p
ЧБС	+0,37	середня	<0,001
ЧПС	+0,22	слабка	<0,05
ВАН болю	+0,27	слабка	<0,01
ВАН загальне самопочуття	+0,16	слабка	>0,05
ВАН оцінка дослідником	+0,19	слабка	>0,05
Тривалість ранкової скутості	+0,35	середня	<0,001
ШОЕ	+0,17	слабка	>0,05
СРП	+0,32	слабка	<0,001
Сумарний РФ	+0,34	слабка	<0,001
аЦЦП	+0,41	середня	<0,001
DAS28	+0,36	середня	<0,001
HAQ	+0,26	слабка	>0,05
Синовіт за даними УЗД суглобів	+0,42	середня	<0,001

Примітки: ЧБС – число болючих суглобів; ЧПС – число припухлих суглобів; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРП – С-реактивний протеїн; РФ – ревматоїдний фактор; аЦЦП – аутоантитіла до циклічного цитрулінованого пептиду; DAS28 – інтегральний індекс активності захворювання (Disease Activity Score); HAQ – функціональний індекс здоров'я (Health Assessment Questionnaire); УЗД – ультразвукове дослідження.

Згідно з отриманими даними, НДА з потенційною можливістю розвитку РА протягом 1 року характеризується достовірно вищими рівнями лабораторної активності патологічного процесу (зокрема, рівнями ШОЕ, СРП), а також частішим виявленням у пацієнтів серопозитивності за такими аутоантитілами як РФ та аЦЦП.

В ході нашого дослідження було проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між клініко-лабораторною характеристикою НДА та потенційною можливістю його трансформації у РА протягом наступного року захворювання (табл. 3).

Розрахунки виявили наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між розвитком РА та більшою тривалістю ранкової скрутості ($r=+0,35$; $p<0,001$), ЧБС ($r=+0,37$; $p<0,001$), сироватковим рівнем СРП ($r=+0,32$; $p<0,001$), сумарного РФ ($r=+0,34$; $p<0,001$) та аЦЦП ($r=+0,41$; $p<0,001$), значенням показника активності захворювання DAS28 ($r=+0,32$; $p<0,001$), а також виявленням ексудативно-проліферативного синовіту в уражених суглобах за даними УЗД ОРА.

Висновки

1. Для пацієнтів із НДА та потенційною можливістю розвитку ерозивного артриту на дуже ранніх стадіях захворювання характерним є нетиповий для РА варіант ураження суглобового апарату: олігоартрит великих суглобів (колінних, плечових, гомілковоступневих), нестійкий асиметричний поліартрит суглобів кисті.
2. Згідно з отриманими даними, предикторами трансформації НДА в РА слід вважати тривалість ранкової скрутості, ЧБС, сироваткові рівні С-реактивного протеїну, РФ і аЦЦП, а також індекс активності захворювання та наявність синовіту з проліферацією синовіальної оболонки за даними УЗД.
3. Перспективним є розробка моделі прогнозування розвитку та прогресування РА, що має включити найчутливіші предиктори, а також дозволить індивідуалізувати підходи до терапії хворих на РА.

Література

1. Каратеев Д.Е. (2004) Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Научно-практическая ревматология. – 1: 8–14.
2. Каратеев Д.Е. (2006) Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита / Фарматека. – 6 (121): 92–97.
3. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Насонов Е.Л. (2009). Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом / Научно-практическая ревматология. – 2: 31–37.
4. Марусенко И.М., Игнатьев В.К., Максимов В.М. (2003). Сложности первичной диагностики ревматоидного артрита / Научно-практическая ревматология 2: 253–257.
5. Насонов Е.Л. (2002) Почему необходима ранняя диагностика ревматоидного артрита? / Русский медицинский журнал. – 10 (22): 1009–1012.
6. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) / Ann. Rheum. Dis. – 66(1): 34–45.
7. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. (2002). Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / Ann. Rheum. Dis., 61(4): 290–7.
8. Van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dogen H. et al. (2007). Prediction rule for Disease Outcome in Patients with Recent-Onset Undifferentiated Arthritis. Arthritis Rheum. – 56(2): 433–460.
9. Verpoort K.N., van Dongen H., Allaart C.F. et al. (2004). Undifferentiated arthritis – disease course assessed in several inception cohorts / Clin. Exp. Rheumatol. – 22(35): S12–17.