

Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом

Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Диагностика ревматоидного артрита (РА) в дебюте болезни осложнена наличием большой группы пациентов с недифференцированным артритом (НА). В 2007 г. Van der Helm-van Mil и соавт. были предложены специальные критерии («prediction rule» — «решающее правило»), позволяющие предсказать развитие при НА «настоящего» РА путем подсчета прогностического индекса (При). По данным авторов, значение При ≤ 6 баллов соответствовало низкой вероятности развития РА в течение 1 года, При ≥ 8 баллов — высокой вероятности.

Цель. Оценить возможности применения прогностических критериев для определения риска прогрессирования НА в РА у российских пациентов.

Материал и методы. Включены 93 больных (84,9% жен.), с ранним (длительность болезни не более 12 мес с момента появления симптоматики) НА, возраст $44,3 \pm 15,2$ года, длительность болезни $128,9 \pm 82,1$ дня ($4,3 \pm 2,7$ мес), у 59,1% был олигоартрит, 26,9% были серопозитивными по ревматоидному фактору, у 29% выявлялся повышенный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). На протяжении 12-месячного периода обследование проводилось трижды: при первичном обследовании, через 6 мес и через 12 мес.

Результаты: За 1 год наблюдения у 39 (41,9%) больных развился РА и у 54 (58,1%) — не развился. Среднее значение При составило $5,18 \pm 2,48$ балла (Ме 5,02 [3,01; 7,02]). Значения При у больных, развивших РА в течение 1 года, были достоверно выше ($6,55 \pm 2,33$), чем у не развивших РА ($4,18 \pm 2,1$ балла), $p < 0,0001$. Проведен анализ характеристической кривой (ROC). Значение статистики площади под кривой (AUC) равнялось 0,77 (SE 0,048, $p = 0,000$, 95% ДИ отмечены 0,68; 0,87). При этом значения При ≤ 6 баллов у 64 (68,8%) больных, При ≥ 8 — у 17 (18,3%) больных, промежуточные значения (между 6 и 8 баллами) — у 12 (12,9%) пациентов. Среди больных, имевших значения При ≤ 6 баллов, через 1 год соответствовали критериям РА 17 (26,6%) пациентов; среди имевших При от 6 до 8 баллов — 9 (75%), при При ≥ 8 баллов — 13 (76,5%) больных, $p < 0,0001$.

Выводы: Применение критериев прогноза для больных НА дало удовлетворительный результат у российских пациентов, при этом ROC-анализ показал, что уровень При, разграничивающий прогрессировавших в РА и не прогрессировавших больных, находился не в районе 8 баллов, а в районе 6 баллов. Различия между результатами настоящего исследования и опубликованными данными могут быть обусловлены различными факторами, включающими генетические особенности, а также клиническую гетерогенность групп пациентов из Западной и Восточной Европы.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, недифференцированный артрит, прогностический индекс

Проблема ранней стадии ревматоидного артрита (РА) остается в фокусе внимания научной ревматологии на протяжении ряда лет, поскольку высокая частота этого заболевания сочетается с ее тяжестью и сложным иммунопатогенезом [1,3,4]. Диагностика РА в дебюте болезни во многих случаях является трудной задачей. Симптомы «раннего» РА часто не

специфичны и могут наблюдаться при чрезвычайно широком круге как ревматических, так и неревматических заболеваний. При этом общепринятые классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [2] бывают недостаточно чувствительными для диагностики «раннего» РА, которая требует специальных знаний и навыков в отношении оценки клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, интерпретации лабораторных (иммунологических) тестов, которыми нередко недостаточно владеют врачи общей практики.

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
НИИ Институт ревматологии РАМН
Тел.: 8-499-614-71-37

Необходимо принимать во внимание наличие большой группы пациентов с так называемым недифференцированным артритом (НА). Этот симптомокомплекс может быть определен как воспалительное поражение (артрит) одного или более суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, то есть на момент обследования больного не соответствует критериям какого-либо определенного ревматического или неревматического заболевания.

Полагают, что все пациенты с подозрением на РА могут быть подразделены на следующие группы [1, 3-5]:

- «Очень ранний РА» — заболевание с длительностью симптомов до 3 месяцев. В течение этого периода можно сделать вывод о стойкости артрита (этот период можно считать потенциально обратимым состоянием),
- Ранний РА (или «ранний установившийся РА») — первые 1-2 года болезни (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни)
- Недифференцированный артрит (НА) — воспалительное поражение суставов, не соответствующее (еще?) классификационным критериям РА (или другого заболевания).

Частота НА оценивалась различными авторами [6-11] по-разному (табл. 1), но в среднем составила 33% (согласно цитируемым публикациям) от общего числа больных с впервые возникшим артритом. Существенные различия между когортами больных объясняются отсутствием стандартизованных подходов к критериям отбора пациентов, различиями по длительности заболевания к моменту первичного обследования и др. Это приводило авторов к противоположным выводам. Так, J.L. Hülsemann, H. Zeidler [6] обнаружили значительное число спонтанных ремиссий и сочли прогноз у большинства больных НА благоприятным, в то время как другие авторы [7-10] специально отмечают, что НА является достаточно серьезным состоянием, которое в течение 1 года выливается в достоверный РА в среднем у 1/3 больных (табл. 1). Наш собственный российский опыт, основанный на данных наблюдения за большой когортой больных [11] в рамках программы «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение (РАДИКАЛ)», продемонстрировал, что из 366 больных с воспалительным поражением суставов и давностью болезни до 1 года только у 57,9% сразу мог быть установлен диагноз РА, 36,3% были классифицированы как имеющие НА, и только у 5,7% были выставлены другие диагнозы при первичном обследовании. Через 12 месяцев диагноз РА был установлен у 33,1% от общего числа больных с НА, что подтверждает данные зарубежных исследователей о серьезности прогноза при НА.

Теоретическим обоснованием концепции НА является, в частности, гипотеза G.S. Firestein [12],

Таблица 1
ЧАСТОТА НА В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАННИМ АРТРИТОМ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ РА У БОЛЬНЫХ НА [6-11]

Авторы	Число больных в когорте	% больных с НА (от общего числа больных в когорте)	% развившихся РА в течение 1-2 лет (от числа больных с НА)
Hülsemann, Zeidler, 1995 [6]	320	54%	7%
Machold et al., 2002 [7]	108	29%	55%
Jansen et al., 2002 [8]	280	27%	17%
Quinn et al., 2003 [9]	1051	23%	14%
Van Aken et al., 2003 [10]	936	37%	40%
Каратеев и соавт., 2008 [11]	366	36%	33%

согласно которой иммунопатологические процессы при развитии РА протекают в несколько этапов, чему соответствует представление W.G. Dixon и D.P. Symmons [13] о наличии нескольких стадий в формировании клинической картины болезни, на каждой из которых генетические факторы должны сочетаться с воздействием гипотетических факторов внешней среды. Эти представления объясняют возможность как типичного, так и атипичного (в виде НА) дебюта болезни, а также формирование клинической гетерогенности [1]. Так, НА может иметь несколько клинических вариантов [14]: 1) олигоартрит крупных суставов; 2) асимметричный артрит суставов кисти; 3) серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей 4) нестойкий полиартрит. В соответствии с представлением о поэтапном формировании клинической картины РА находится также утверждение ряда авторов о том, что в ревматологической практике большинство первичных пациентов (при достаточно раннем обследовании) может быть отнесено к группе НА [15].

Пациенты с НА требуют активного наблюдения (нередко для уточнения нозологической формы требуется многомесячное наблюдение и повторные обследования), поскольку верификация диагноза, по современным представлениям, является основой для грамотного обоснования патогенетической терапии. Большим подспорьем для диагностики при раннем РА и НА является определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно у больных, серонегативных по ревматоидному фактору (РФ). Данный тест чувствительнее и специфичнее, чем РФ на ранней стадии заболевания, и может использоваться для прогнозирования развития персистирующего артрита у больных НА [16-19]. Однако никакой отдельно взятый показатель не дает возможности точного предсказания развития РА у больных НА [8, 9, 15].

В связи с этим в 2007 г. A.H. Van der Helm-van Mil и соавт. [15] были предложены специальные критерии («prediction rule» — «решающее правило»), позволяющие предсказать развитие при НА

«настоящего» РА путем подсчета суммы баллов. Эти критерии были разработаны на большой группе больных НА (570 пациентов, группа формировалась с 1993 по 2005 гг.), наблюдавшихся в течение ≥ 1 года в Клинике раннего артрита, г. Лейден, Нидерланды. Оценивались в баллах (табл. 2): возраст; пол; характер поражения суставов; утренняя скованность в мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (есть вариант для оценки утренней скованности по длительности в мин); число болезненных и припухших суставов; уровень С-реактивного белка (СРБ); наличие положительных тестов на РФ и АЦЦП.

Как видно из табл. 2, максимальный «вес» имеют такие признаки, как одновременное поражение суставов верхних и нижних конечностей, выраженная утренняя скованность и положительный тест на АЦЦП. Для подсчета «прогностического индекса» (При) («prediction score») баллы из таблицы суммируются, максимально возможное значение — 14 баллов. По данным авторов [15], значение При ≤ 6 баллов соответствует низкой вероятности развития РА в течение 1 года, При ≥ 8 баллов — высокой вероятности развития РА в течение 1 года.

Таблица 2

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА (РЕШАЮЩЕЕ ПРАВИЛО) ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ РАЗВИТИЯ РА У БОЛЬНЫХ НА (ПО: VAN DER HELM-VAN MIL A.H. ET AL., 2007, 2008 [15, 20])

Признак	Балл
1. Каков возраст? умножить на 0.02	
2. Каков пол? — если женский	1
3. Каково распределение поражения суставов?	
• мелкие суставы кистей и стоп	0,5
• симметричное поражение суставов	0,5
• поражение суставов верхних конечностей	1
• поражение суставов верхних и нижних конечностей	1,5
4. Какова утренняя скованность (мм, ВАШ)?	
• 26-90 мм	1
• >90 мм	2
Вариант [20]: Какова утренняя скованность (мин)?	
• 30-59 мин	0,5
• ≥ 60 мин	1
5. Каково число болезненных суставов?	
• 4-10	0,5
• 11 и выше	1
6. Каково число припухших суставов?	
• 4-10	0,5
• 11 и выше	1
7. Каков уровень С-реактивного белка?	
• 5-50 мг/л	0,5
• 51 мг/л и выше	1,5
8. У пациента положительный тест на ревматоидный фактор?	1
• Если да	
9. У пациента положительный тест на АЦЦП?	2
• Если да	

Эти прогностические критерии недавно были апробированы на 3 независимых европейских когортах больных с НА [20] из Великобритании,

Германии и Нидерландов. При этом точность прогнозирования оказалась весьма высокой: точность предсказания низкого риска перехода НА в РА (≤ 6 баллов) составила 83-86%, высокого риска (≥ 8 баллов) — 93-100%. С другой стороны, группы больных НА в данном исследовании были явно мало сопоставимы по размерам (от 34 до 155 пациентов) и целому ряду важных параметров, что отражает различия по критериям включения, применявшимся в разных клиниках [20].

Поэтому применимость «голландских» прогностических критериев в нашей стране требует определенной валидации.

Цель настоящего исследования: оценить возможности применения прогностических критериев для определения риска прогрессирования НА в РА у российских пациентов.

Материал и методы

В наше исследование были включены 93 больных с ранним (длительность болезни не более 12 мес с момента появления симптоматики) НА, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН в рамках программы РАДИКАЛ.

Больной включался в исследование в случае, если при первичном осмотре он соответствовал модифицированным критериям предполагаемого диагноза РА [5, 11]:

1. наличие артрита хотя бы одного сустава;
2. положительный симптом сжатия кистей и/или стоп;
3. наличие утренней скованности продолжительностью 30 мин и более.

На момент включения у больного должен был присутствовать хотя бы один из этих критериев. Каждому больному проводилось подробное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (см. ниже). Диагноз РА устанавливался при наличии у пациента 4-х классификационных критериев ACR [2].

Если на момент обследования больной не набрал достаточного числа критериев для диагноза РА, но в то же время выявлялись признаки воспалительного поражения суставов и не было определенных критериев другого заболевания, пациента относили к группе НА.

Характеристика исследуемой группы пациентов с НА представлена в табл. 3. Преобладали женщины (84,9%), возраст больных — $44,3 \pm 15,2$ года, длительность болезни с момента появления симптоматики до включения в исследование — $128,9 \pm 82,1$ дня ($4,3 \pm 2,7$ мес). У большинства (59,1%) больных имелся олигоартрит. 26,9% больных были серопозитивными по РФ, у 29% выявлялся повышенный уровень АЦЦП. У абсолютного большинства больных артрит был неэрозивным, только у 1 пациента рентгенологически выявлялись единичные эрозии в суставах запястья.

Пациентам проводилось стандартное клиничес-

Таблица 3
ХАРАКТЕРИСТИКА СИМПТОМОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ
ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ АРТРИТОМ

Симптомы	Число больных (%)
Муж/жен	15,1% / 84,9%
Возраст, лет	44,3±15,2
Длительность болезни, мес	4,3±2,7
Утренняя скованность:	
• нет	35 (37,6%)
• до 30 мин	18 (19,4%)
• от 30 до 60 мин	13 (14%)
• 60 и более мин	27 (29%)
Поражение суставов:	
• олигоартрит	55 (59,1%)
• полиартрит	38 (40,9%)
DAS28, балл	3,88±1,22
РФ+	25 (26,9%)
АЦЦП+	27 (29%)
Эрозии в суставах кистей и стоп по данным стандартной рентгенографии	1 (1,1%)
Внесуставные проявления	10 (10,8%)

кое исследование с определением числа припухших и болезненных суставов и полным физикальным осмотром [21]. Всем пациентам при поступлении определяли гемоглобин, лейкоцитарную формулу, число тромбоцитов и СОЭ, выполнялось скрининговое биохимическое исследование крови. Определяли концентрацию С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP) с использованием иммунонефелометрического анализатора (BN-100, Dade Behring, Германия), верхняя граница нормального содержания составляла 5,0 мг/л. Определение ревматоидного фактора (РФ) проводилось полуколичественно традиционной методикой (латекс-тест), а также количественным иммунонефелометрическим методом (IgMPФ) на автоматическом анализаторе (BN-100, Dade Behring, Германия), верхняя граница нормального содержания составляла 15,0 МЕ/л. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялись у 155 больных (у всех 47 пациентов с НА и у 108 больных с РА) иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов (Axis-Shield Diagnostics Limited, Великобритания), согласно инструкциям фирмы изготовителя (верхней границей нормы считался уровень 5,0 ЕД/мл). Всем больным проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (переднезадней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе «Bennett» (США), суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв.

После первичного обследования пациенты наблюдались в течение 1 года. На протяжении 12-месячного периода с целью уточнения диагноза обследование с использованием вышеприведенных методов проводилось трижды: при первичном обследовании, через 6 мес и через 12 мес. Лечение больных с НА осуществлялось в соответствии с

рекомендациями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом EULAR [22] по следующей схеме: назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при необходимости глюкокортикоидов (преимущественно внутрисуставно, в ряде случаев проводились единичные внутримышечные инъекции), при персистенции артрита на протяжении 3-месячного периода наблюдения решался вопрос о назначении терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В большинстве случаев в качестве первого препарата назначался сульфасалазин в дозе 2 г/сут.

Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в соответствующую компьютерную базу, с последующей статистической обработкой при помощи стандартного статистического пакета программ (SPSS 10.0). Средние значения непрерывных числовых параметров представлены в виде $M \pm SD$. Для определения достоверности различий средних значений непрерывных числовых параметров использовался t-тест Стьюдента, при отсутствии нормального распределения и наличии большого разброса данных использовался тест Манн-Уитни. Для определения значимости отличия ранговых переменных использовался параметр χ^2 и точный тест Фишера. С помощью метода, предложенного A. Van der Helm-van Mil и соавт. [15], по данным на момент первичного исследования рассчитывался При (табл. 2), утренняя скованность оценивалась в минутах. Для оценки эффективности прогнозирования с помощью При мы применили те же методы, что и авторы данного индекса [15, 20] – построение характеристической кривой (ROC), оценка площади под кривой (AUC) с определением прогностической ценности (прогностичности) положительного результата – ППР (positive predictive value – PPV) и прогностической ценности отрицательного результата ПОР (negative predictive value – NPV) [23].

Результаты

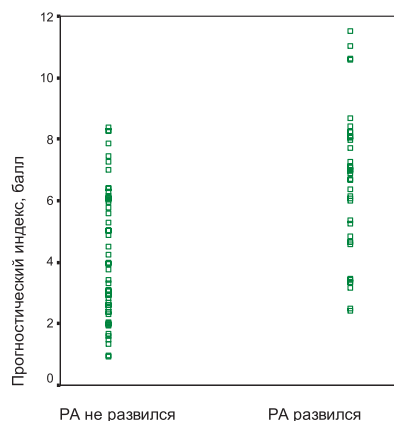
Через 12 месяцев наблюдения 39 больных (41,9%) стали соответствовать классификационным критериям РА, у 4 (4,3%) были диагностированы другие заболевания (1 – анкилозирующий спондилоартрит, 2 – остеоартроз, 1 – саркоидоз), у 11 больных (11,8%) развилась стойкая спонтанная ремиссия и у 39 больных (41,9%) сохранялся неопределенный суставной синдром (т.е. эти больные остались в группе НА). Таким образом, за 1 год наблюдения у 39 больных развился РА и у 54 – не развился.

Значения При, рассчитанные по данным на момент первичного обследования, представлены на рис. 1. Среднее значение При составило $5,18 \pm 2,48$ балла (Me 5,02 [3,01; 7,02]). Значения При у больных, развивших РА в течение 1 года, были достоверно выше ($6,55 \pm 2,33$), чем у не развивших РА ($4,18 \pm 2,1$ балла), $p < 0,0001$.

Характеристическая кривая При представлена

Рисунок 1

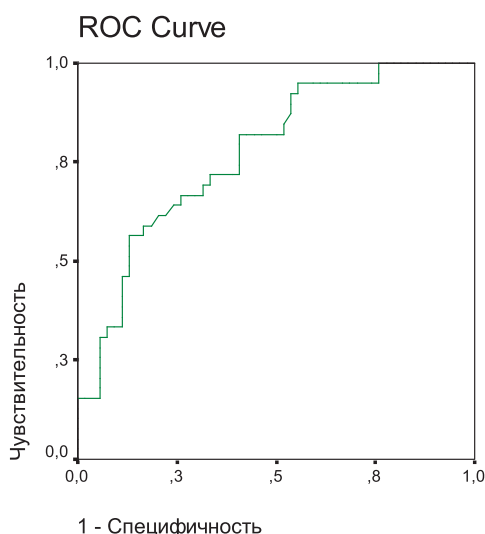
ЗНАЧЕНИЯ При НА МОМЕНТ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НА, НЕ РАЗВИВШИХ (N=54) И РАЗВИВШИХ (N=39) РА В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ



на рис. 2. Значение статистики площади под кривой (AUC) равнялось 0,77 (SE 0,048, $p=0,000$, 95% ДИ 0,68; 0,87). При этом значения При ≤ 6 баллов наблюдались у 64 (68,8%) больных, При ≥ 8 – у 17 (18,3%) больных, промежуточные значения (между 6 и 8 баллами) – у 12 (12,9%) пациентов. Среди больных, имевших значения При ≤ 6 баллов, через 1 год соответствовали критериям РА 17 (26,6%) пациентов; среди имевших При от 6 до 8 баллов – 9 (75%), при При ≥ 8 баллов – 13 (76,5%) больных, $p<0,0001$ (рис. 3).

Рисунок 2

ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКАЯ КРИВАЯ (ROC) При В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ РА У БОЛЬНЫХ НА В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА, N=93

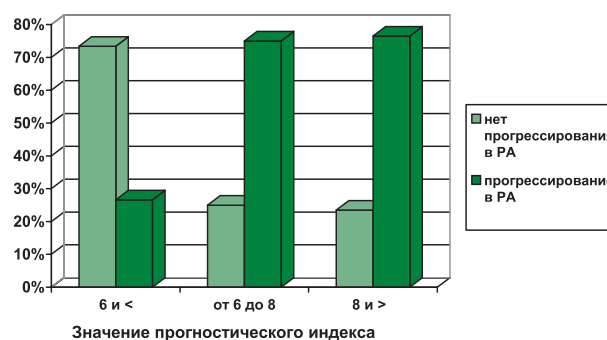


Обсуждение

Сопоставление данных, полученных при анализе европейских когорт больных с НА [20], с результатами настоящего исследования представлены в табл. 4. Клиническая характеристика Московской когорты была в целом сопоставима с когортами из

Рисунок 3

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗНАЧЕНИЯ При И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА В РА ЗА 1 ГОД, N=93



других стран (особенно с учетом заметных различий между этими когортами по длительности болезни и др. параметрам) и наиболее близка к когортам из Германии и Нидерландов, хотя возраст пациентов в нашей группе больных был несколько меньше. Продолжительность симптоматики у российских больных была аналогичной таковой в германской когорте. Характеристика поражения суставов и уровень С-реактивного белка также были сопоставимы с когортами из Германии и Нидерландов. Таким образом, российский клинический материал может считаться полностью подходящим для сопоставле-

Таблица 4

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗА В ЕВРОПЕЙСКИХ КОГОРТАХ ПАЦИЕНТОВ С НА [20] И СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ (МОСКОВСКАЯ КОГОРТА)

	Birmingham, Великобритания	Berlin, Германия	Dutch PROMPT, Нидерланды	Московская когорта (собственные данные)
Число больных	99	155	34	93
Возраст Муж/жен	48,2±16,4 39%/61%	50,8±14,8 27%/73%	51,6±12,4 18%/82%	44,3±15,2 16%/84%
Продолжительность симптоматики, дни	41±25	131±96	327±198	129±82
Число болезненных суставов	5,4±6,8	7,6±7,6	6,8±6,1	7,1±8,4
Число припухших суставов	3,3±3,5	3,5±5,2	3,1±6,7	4,3±4,8
СРБ, мг/л, медиана	23 (7; 54)	6,8 (2,1; 8,3)	3,0 (3,0; 6,0)	6,1 (1,4; 19,4)
РФ+	17%	46%	32%	27%
АЦЦП+	12%	23%	24%	29%
Прогностический индекс (При)	4,7±2,7	5,6±2,3	5,7±2,2	5,2±2,5
Доля больных, развивших РА за 1 год наблюдения	31%	37%	44%	42%
ПОР для При ≤ 6 баллов	83	83	86	73,4
ППР для При ≥ 8 баллов	100	93	100	76,5
Площадь под кривой – AUC (SE)	0,83 (0,041)	0,82 (0,037)	0,95 (0,031)	0,77 (0,048)

ния с клиническим материалом европейских когорт и сравнительного анализа эффективности прогнозирования.

Среднее значение При в Московской когорте ($5,2 \pm 2,5$ балла) оказалось практически таким же, как в европейских когортах (от 4,7 до 5,7 балла). Среди наших больных 39 (42%) развили РА в течение 1 года, что ближе всего к голландским больным (44%). В целом по 3 европейским когортам за 1 год развили РА 104 (36,1%) пациентов. Таким образом, по этим параметрам наши пациенты также соответствовали европейским.

В то же время качество прогнозирования с помощью При в нашей когорте оказалось ниже, чем в европейских. Если в когортах из Великобритании и Нидерландов ППР значения $\text{При} \geq 8$ баллов составила 100, а в целом по 3 когортам — 97 [20], то у наших пациентов она составила только 76,5. ПОР значения $\text{При} \leq 6$ баллов в 3 когортах из Западной Европы суммарно составила 83, тогда как у нас — 73,4. При анализе характеристической кривой (рис. 2) и зависимости прогрессирования НА в РА от значения При (рис. 3) обращает на себя внимание,

что для наших пациентов уровень При, разграничивающий прогрессирующих в РА и не прогрессирующих больных, находился не в районе 8 баллов, как это продемонстрировали авторы [15], а в районе 6 баллов.

В целом можно сделать вывод, что применение критериев прогноза (“prediction rule”) для больных НА, предложенных А.Н. Van der Helm-van Mil и соавт. в 2007 г. [15], дало удовлетворительный результат у российских пациентов. Меньшая эффективность прогнозирования, чем в европейских когортах больных, может быть обусловлена различными причинами, включающими генетические особенности, клиническую гетерогенность групп пациентов из Западной и Восточной Европы. Кроме того, схема расчета При, несомненно, интересного и перспективного инструмента для определения прогноза при НА, вряд ли может считаться окончательной и наверняка будет совершенствоваться в дальнейшем. Во всяком случае, очевидна необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Насонова Е. Л. Гэотар- Медиа, 2008, 720 с.
2. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, 31, 3, 315–24
3. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *Русс. мед. журн.*, 2002, 10, 22, 1009–14
4. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Тер. архив*, 2004, 5, 5–7
5. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 4, 290–7
6. Hülsemann J.L., Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1995, 13, 1, 37–43
7. Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J. et al. Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 11, 2278–87
8. Jansen L.M., van Schaardenburg D. van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 8, 700–3
9. Quinn M.A., Green M.J., Marzo-Ortega H. et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 11, 3039–45.
10. van Aken J., van Bilsen J.H., Allaart C.F. et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003, 21, 5, suppl 31, S100–5
11. Карамеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и соавт. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Тер. архив*, 2008, 80, 5, 8–13
12. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003, 423 (6937), 356–61
13. Dixon W.G., Symmons D.P. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 1, 37–53
14. Карамеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. *Росс. мед. вести*, 2007, 4, 24–7
15. Van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dongen H., et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56, 433–40
16. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Карамеев Д.Е. и соавт. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2004, 12, 64–8
17. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 845–51
18. Svärd A., Kastbom A., Reckner-Olsson A., Skogh T. Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic

- citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project. Arthritis Res. Ther.*, 2008, 10, R75
19. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова Н.В. и соавт. Антицитруллиновые антитела и данные магнито-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом. *Тер. архив*, 2008, 80, 10, 72-7
 20. Van der Helm-van Mil A.H., Detert J., le Cessie S. et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 8, 2241-7
 21. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006
 22. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 1, 34-45
 23. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М., 1988

Поступила 11.02.09

Abstract

E.L. Luchihina, D.E. Karateev, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

Predicting the development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis

Diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) at the beginning of the disease is a difficult task especially due to presence of a large group of pts with "undifferentiated arthritis" (UA) i.e. with inflammation of one or more joints which does not comply with a definite nosology. According to clinical experience UA is quite a serious condition which during a year transforms in definite RA in at least one third of pts. In 2007 Van der Helm-van Mil et al. proposed special criteria ("prediction rule") allowing predicting transforming UA into RA by counting prognostic index (PI). $PI \leq 6$ means low and $PI \geq 8$ - high probability of RA development during 1 year.

Objective. To assess possibility of using prognostic criteria for determination of transformation of UA into RA in Russian pts.

Material and methods. 93 pts (84,9% - female) with early (disease duration no more than 12 months) UA were included. Mean age was $44,3 \pm 15,2$ years, mean disease duration - $128,9 \pm 82,1$ days ($4,3 \pm 2,7$ months). 59,1% of pts had oligoarthritis, 26,9% were rheumatoid factor seropositive, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) were revealed in 29%. Examination with above mentioned methods to specify the diagnosis was performed twice during 12 months: at baseline, after 6 and 12 months.

Results. During a year of follow up RA developed in 39 (41,9%) pts. Mean value of PI was $5,18 \pm 2,48$ (median 5,02 [3,01; 7,02]). PI values in pts with disease transformation into RA during a year were significantly higher ($6,55 \pm 2,33$) than in the rest of pts ($4,18 \pm 2,1$), $p < 0,0001$. Analysis of discriminatory curve (ROC) was performed. Area under the curve statistics was 0,77 (SE 0,048, $p = 0,0001$, 95% confidence intervals 0,68; 0,87). 64 (68,8%) pts had $PI \leq 6$, 17 (18,3%) - $PI \geq 8$ and 12 (12,9%) - PI between 6 and 8. 17 (26,6%) pts with $PI \leq 6$, 13 (76,5%) pts with $PI \geq 8$ and 9 (75%) pts with PI between 6 and 8 fulfilled criteria of RA in a year. Published data on European pts with UA cohorts analysis were compared with results of the present study.

Conclusion. Using prognosis criteria for pts with UA in Russian pts gave satisfactory result. ROC analysis revealed PI level dividing transforming and not transforming into RA pts not around 8 as was demonstrated earlier but around 6. Differences between results of the present study and published data may be due to different factors including genetic features as well as clinical heterogeneity of pt groups from Western and Eastern Europe.

Key words: early rheumatoid arthritis, undifferentiated arthritis, prognostic index