

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.72-002.77-071

К ВОПРОСУ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Т.С.Сальникова, Р.М.Балабанова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва, Областная больница, Тула.

Резюме

Цель. Определить наиболее частые проявления ревматоидного артрита (РА) в дебюте заболевания.

Материал и методы. Наблюдались в течение года 92 больных в возрасте 17-45 лет ($34,9 \pm 8,52$ года), которым после обследования был установлен диагноз РА в первые 6 мес болезни. За начальный признак принимались экссудативные изменения в суставах. Больные имели 2-3 ст. активности и были серопозитивными по РФ.

Результаты. При динамическом наблюдении диагноз РА был подтвержден у 90 пациентов (97,8%). У 2-х диагностирована СКВ. Наиболее значимыми по частоте показателями в первый месяц заболевания были: утренняя скованность, высокий СРБ (3+ и более) у 59 больных (65,5%), РФ более 1:160 у 46 больных (51,1 %). Увеличение СОЭ более 40 мм/час определено лишь у 21 больного (23,3%). У всех больных генерализация суставного синдрома (вовлечение более 3-х суставов) произошла к 6-му мес болезни. Дебют заболевания с моноартрита был отмечен у 9 (10%), олигоартрита у 15 (16,7 %) и полиартрита у 66 больных (73,3 %).

Вывод. Наиболее значимыми по частоте проявлениями ранней стадии РА являлись: утренняя скованность, положительный РФ, увеличение СРБ, симметричный характер артритов, поражение мелких суставов кистей и стоп.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, диагностические критерии.

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовialных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита [5].

РА - центральная проблема современной ревматологии, что объясняется прежде всего его значительной и повсеместной распространенностью, поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста, неуклонным прогрессированием болезни, приводящим к снижению качества жизни и в итоге - инвалидизации [3]. Распространенность РА среди взрослого населения различных климато-географических зон составляет в среднем 0,6-1,3%.

Вариабельность начала и течения РА, отсутствие специфических клинических и лабораторных тестов (кроме появления подкожных ревматоидных узелков у 23% больных) создают трудности для его диагностики, особенно в ранней стадии.

Впервые диагностические критерии РА были предложены в 1961 г в Риме, однако международный опыт показал их недостаточную информативность. В дальнейшем критерии диагностики РА были пересмотрены на симпозиуме в Нью-Йорке в 1966 г и усовершенствованы Американской Коллегией Ревматологов (АКР) в 1987 г, которые используются и в настоящее время.

Важным аспектом диагностики РА является раннее распознавание болезни, поскольку наиболее эффективна рано начатая адекватная терапия [5]. Ранняя стадия РА характеризуется максимальным воспалением суставов с быстрым появлением костных эрозий [6,16,23]. Поэтому купирование воспаления в ранней фазе болезни позволяет затормозить прогрессирование суставной патологии, а также предупреждает развитие внесуставных проявлений и осложнений заболевания, в т.ч. таких тяжелых, как амилоидоз, асептический некроз суставов и др. [4].

Принципиальная обратимость начальных проявлений РА и неудовлетворительные результаты в случаях начала лечения больных в развернутой стадии болезни побудили отечественных и зарубежных ревматологов начинать активную терапию болезнь модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) сразу же после установления диагноза.

Типичная клиническая картина РА формируется у большинства больных не ранее 6-12 мес болезни и начатая в это время терапия БМАРП нередко оказывается недостаточно эффективной. Как рано можно поставить диагноз РА и начинать активную терапию БМАРП? В своей работе мы, проследив в течение года за 92 больными с ранним РА, попытались выявить на своем материале наиболее частые и значимые признаки начальной стадии РА.

Цель работы

Определить наиболее значимые по частоте проявления РА в дебюте заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ревматологического отделения Тульской областной больницы. Обследовано 92 пациента, которым в первые 6 мес от начала заболевания (определяемому по наличию экссудативных изменений в суставах) был установлен диагноз РА. Преобладали лица женского пола (78 - жен, 12 - муж); средний возраст больных - $34,9 \pm 8,52$ года; длительность заболевания в среднем 3,5 мес. Больные имели признаки 2-3 ст. активности заболевания, все были серопозитивными по РФ и нуждались в назначении активной терапии. Условиями включения в исследование являлось отсутствие ранее проводимой терапии БМАРП и глюкокортикоидами (системно и внутрисуставно). После установления диагноза РА больные по мере поступления были разделены на 3 группы: 1 группа (30 больных) получала далагил 1 г/сут в течение 2-х нед, затем 0,5

г/сут, 2 группа (31 больной) – сульфасалазин 2 г/сут, 3 группа (31 больной) – метотрексат 10 мг/нед в/м. Все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Общеклиническое и лабораторное обследование пациентов проведено до начала лечения и через 3, 6, 12 мес.

Результаты лечения оценивались по динамике числа болезненных, припухших суставов, индекса Ричи, продолжительности утренней скованности. Лабораторную активность определяли по уровню СОЭ, СРБ, РФ (реакция латекс-тест).

Результаты

Варианты дебюта и течения РА у изученных 92 больных были различными.

Наблюдение в течение года подтвердило диагноз РА у 90 больных (97,8%). У двух пациентов обследование через 6 мес показало, что суставной синдром у них был первым проявлением СКВ, т.к. в дальнейшем появилась эритема на щеках, отмечались фотосенсибилизация, протеинурия более 1,5%, гематурия; в анализах крови – лейкопения до $2,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитопения до $70 - 90 \times 10^9/\text{л}$; обнаружены ЛЕ-клетки и выявлен АНФ 1/250 гомогенного свечения; на рентгенограммах кистей и стоп при клинически сохраняющемся артрите через 12 мес не отмечено эрозивных изменений (больные получали сульфасалазин и метотрексат в течение 6 мес соответственно).

62 пациента (68,8%) связывали начало заболевания с перенесенной острой вирусной инфекцией (ОРВИ), в среднем через 3-4 нед у них появились боли и припухлость суставов. У 10 больных (11,1%) начало заболевания совпало с перенесенной стрессовой ситуацией; 18 чел начало болезни ни с чем не связывали.

Характеристика раннего РА представлена в таблице.

Как видно из таблицы, у 24 больных (27,2%) заболевание началось с моно-олигоартрита и только в дальнейшем (к 3-6 мес болезни) развился полиартрит с вовлечением более 3-х суставов. Артриты у этих больных локализовались в основном в коленных, плечевых и локтевых суставах.

У большинства больных (73,3 %) заболевание начиналось с симметричного полиартрита мелких суставов кистей и стоп.

В зависимости от характера начала заболевания выделено 2 группы больных: 1 – 50 чел (55,6%), у которых отмечено острое начало болезни, характеризовавшееся быстрым развитием симметричного полиартрита локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, а также мелких суставов кистей и стоп. Высокая лабораторная и иммунологическая активность: СОЭ более 35 мм/час, СРБ 3+, РФ 1/160 и выше – выявлялась у 34 пациентов. 38 больных этой группы обратились к ревматологу в первые 3 мес от начала заболевания, остальные 12 – к 4-му мес, тогда же им был поставлен диагноз РА и начата терапия БМАРП. Во 2 группе у 40 больных (44,4%) отмечалось подострое начало заболевания. У 24 из них суставной синдром дебютировал с моно-олигоартрита преимущественно крупных суставов и только через 3-6 мес в воспалительный процесс вовлеклись более 3-х суставов. У других 16 чел полиартрит развился в самом начале болезни. В анализах крови отмечались признаки умеренной активности: СОЭ 30 мм/час, СРБ не более 2+, у 32 больных РФ < 1/160. Для больных этой группы была характерна более поздняя обращаемость к ревматологу; постановка диагноза РА и начало терапии БМАРП были отсрочены более чем на 4 мес. Наблюдение в течение года показало, что эрозивный процесс в суставах у больных второй группы оказался достоверно более выраженным, чем в первой: число эрозий к 12 мес наблюдения равнялось $10,4 \pm 3,1$ и $5,4 \pm 3,4$ соответственно ($p < 0,000001$).

В начальной стадии болезни большинство больных отмечали выраженную утреннюю скованность, даже при отсутствии ярких воспалительных изменений в суставах. Как

Таблица.

Характеристика раннего ревматоидного артрита.

Показатели	Число больных n=90 чел	%
Связь начала РА с		
- о. инфекцией	62	68,8
- стрессом	10	11,1
- причина неизвестна	18	20
Начало		
- острое	50	55,6
- подострое	40	44,4
Дебют суставного синдрома:		
- моноартрит	9	10
- олигоартрит	15	16,7
- полиартрит	66	73,3
Локализация артрита:		
- крупные суставы	24	26,7
- мелкие суставы	66	73,3
Утренняя скованность (мин)		
- до 30 мин	6	6,7
- до 12 час. дня	41	45,5
- в течение всего дня	43	47,8
РФ (латекс-тест)		
- 1:80 - 1:160	38	42,2
- >1:160	46	51,1
СРБ		
- +	2	2,22
- ++	29	32,2
- +++ и более	59	65,5
СОЭ		
- до 20 мм/час	22	24,4
- от 20 до 40 мм/час	47	52,2
- 40 мм/час	21	23,3
Внесуставные проявления		
- лихорадка $\geq 38^\circ$	11	12,2
- ревматоидные узелки	5	5,6
- лимфаденопатия	10	11,1
- гепатоспленомегалия	2	2,2
- снижение веса ≥ 5 кг	11	12,2

видно из таблицы, продолжительность утренней скованности более 5 часов отмечена у 85,5% больных.

Абсолютное большинство (93,3 %) наблюдавшихся больных были позитивны по РФ, у 46 из них (51,1%) титр РФ составлял 1/160 и более.

В дебюте заболевания более показательными были значения СРБ, чем СОЭ.

Обсуждение

Мы проследили в течение года за 92 пациентами, которым диагноз РА был поставлен в первые 6 мес от начала заболевания, и выявили признаки, наиболее значимые для дебюта болезни. У 90 больных годовое наблюдение подтвердило достоверность диагноза РА.

У 30 пациентов отмечались внесуставные проявления: лихорадка ≥ 38 (11), снижение веса > 5 кг (11), лимфаденопатия (10), гепатоспленомегалия (2).

В нашем исследовании у большинства больных (73,3%) изначально имелось множественное вовлечение суставов с развитием симметричного полиартрита, причем стойкость полиартрита была не менее 4-6 нед. Лишь у 26,7% больных суставной синдром начинался с моно-олигоартрита, сохранявшегося не менее 12 нед. Нетипичное начало заболевания обусловило более позднюю диагностику и начало терапии. Позитивность по РФ была установлена у абсолютного большинства наших больных с ранним РА (93,3%). В работе J.M. Kim и M.N. Weisman было показано, что специфичность симметричного полиартрита для диагноза РА составляет 74% при стойкости его не менее 12 нед [27]. В этой же работе отмечено, что только у 20% больных в первые 2 мес заболевания развивается симметричный полиартрит и обнаруживается РФ в сыворотке. По данным разных исследований серопозитивность в дебюте заболевания выявляется в 45-50% случаев [20,26,27,31].

Таким образом, больные, включенные в наше исследование, отличались ранним развитием типичной клинико-лабораторной картины РА. Одним из первых проявлений заболевания, даже при отсутствии ярких воспалительных изменений в суставах, являлась утренняя скованность, которую отмечали 85,5% больных уже в 1-й мес болезни; аналогичные данные были получены в работах D.A. Gordona и J.L. Hulsemann [20,22].

Из лабораторных данных в дебюте РА был показателем высокий уровень СРБ (3+ и более) - у 65,5% больных; СОЭ более 40 мм/час определялась при этом только у 23,3% больных. На более высокую значимость СРБ в начальной стадии заболевания указывают J.M. Kim и K. Kaarela [26,27].

Обратимости начальных проявлений РА, с одной стороны, и неудовлетворительные результаты лечения больных в развернутой стадии болезни, с другой, побудили отечественных и зарубежных ревматологов начинать терапию БМАРП на самых ранних стадиях - сразу же после установления диагноза [4]. Однако на практике и в нашем исследовании нередко отмечалась поздняя обращаемость больных к врачу-ревматологу. Так, у 4-х больных с давностью суставного синдрома 6 мес уже при первичном рентгенологическом исследовании нами были выявлены единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп. На позднюю обращаемость пациентов к врачу-специалисту указывают в своей работе S. Irvine с соавт. [23].

Наше исследование показало, что более раннее назначение БМАРП было возможно у больных с так называемым острым началом РА и высокой лабораторной и иммунологической активностью. Достоверность диагноза РА подтверждалась в этих случаях уже в первые 3 мес болезни. Не-

смотря на изначально неблагоприятные прогностические факторы, такие как множественное вовлечение суставов, высокие титры РФ и СРБ, - при раннем назначении метотрексата эрозивные изменения в суставах через 12 мес наблюдения были менее выражены по сравнению с больными, у которых заболевание началось подостро и лабораторная активность была умеренной [8]. Из 10 больных с острым началом РА, получавших метотрексат, эрозивные изменения к 12 мес были выявлены лишь у 3-х, в то время как в количественно равной группе больных с подострым началом - у 7. Терапия БМАРП последним назначалась позже - на 4-5 мес болезни. Это говорит о том, что, несмотря на относительно "доброкачественное" начало РА, к моменту назначения БМАРП у больных этой группы уже сложились аутоиммунные механизмы воспаления, поэтому эффективность лечения оказалась хуже. Таким образом, пример этих больных подтверждает необходимость более раннего назначения "агрессивной" терапии, что подтверждается в работе K.W. Chan с соавт. [13].

Таким образом, наше исследование показало, что наиболее значимыми проявлениями РА в дебюте заболевания являются: симметричный полиартрит, утренняя скованность, высокие значения РФ и СРБ, - на основании которых возможна его ранняя диагностика.

В последние годы в мировой ревматологической практике обсуждается целесообразность создания клиник раннего артрита (ЕАС), в которых диагностика РА осуществляется в первые 3 мес заболевания на 27% раньше по сравнению с врачами общей практики [27].

Перспективными направлениями для диагностики раннего РА являются:

- определение антител РА - 33, которые направлены против ядерного белка комплексов рибонуклеопротеида. В исследовании C. Cordonnier с соавт. было подтверждено определенное значение anti - РА 33 в диагностике раннего РА: из 69 пациентов с длительностью суставного синдрома от 6 нед до 12 мес у 49 (71%) был диагностирован РА в соответствии с критериями АКР (1987 г), причем у 28,6% из них обнаруживались anti-РА 33. Особое значение имеет выявление anti-РА 33 у больных серонегативным РА: из 29 РФ - негативных пациентов 27,6% имели anti-РА 33 [15].

- магнитно - резонансная томография, которая является наиболее чувствительным методом для обнаружения эрозий при РА, что подтверждается в исследовании C. Jorgensen с соавт. [25].

- ультрасонография, обладающая высокой чувствительностью для обнаружения синовита, в том числе, ревматоидного [14].

ЛИТЕРАТУРА

- Багринцева К.М., Федотова Н.М., Стародубова А.В. Ранний ревматоидный артрит. Клинико-иммунологическая характеристика. Мед. журнал молодых исслед., 1998, 11, 11-19.
- Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М., "Медицина", 1988, 27-45.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., "Медицина", 1989, 253-318.
- Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии. Тер.архив, 1996, 5, 5-8.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. М., "Медицина", 1997, 257-304.
- Насонов Е.Л. Инфекция вирусом иммунодефицита человека, ревматическая патология и аутоиммунитет. Тер.архив, 1990, 5, 141-147.
- Раденска С.Г., Насонова В.А., Новикова А.В. Ранний ревматоидный синовит и его эволюция. Тер.архив, 1998, 4, 45-47.
- Сальникова Т.С., Балабанова Р.М., Сороцкая В.Н. Сравнительная оценка эффективности делагила, сульфасалазина и метотрексата в начальной стадии ревматоидного артрита (6-месячное наблюдение). Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней. М., "Медицина", 2001, 297-305.
- Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М., "Медицина", 1994, 91-227.
- Тимофеев В.Т., Шостак Н.А., Логинова А.А и др. Иммунологические аспекты диагностики ранней стадии ревматоидного артрита. Тер.архив, 2000, 5, 21-25.
- Backhaus M., Kamradt T., Sandrok D. et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasonound and contrastenhanced magnetic resonans imaging. Arthr. Rheum., 1999, 42, 1232-1245.
- Breedveld F.C. New insights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1998, 25, 5, 3 - 6.
- Chan K.W., Felson D.T., Ito R.A. et al. The lag time

- between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 6, 814-820.
14. Conaghan P.G., Wakefield R., O' Connor P. et al. New approaches to imaging of early rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1999, 17, 537-542.
 15. Cordonnier C., Meyer O., Palazzo E. et al. Diagnostic value of anti-RA 33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 620 -624.
 16. Dougados M., Combe B., Contagrel A. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled double blind 52-week clinical trial of sulfasalazine and metotrexate compared with the single components. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 4, 220 - 226.
 17. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 2, 87 - 90.
 18. Emery P., Symmons D.P. What early rheumatoid arthritis? - definition and diagnosis. *Clin. Rheumatol.*, 1997, 11(1), 13 - 26.
 19. Emery P., Mazzo H., Proudman S. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 1999, 38, 27 -31.
 20. Gordon D.A. Complicating factors in the diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 28, 112, 12 - 14.
 21. Houssien D.A., Scott D.L. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, 27, 300 - 302.
 22. Hulsemann J.L., Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 278 - 280.
 23. Irvine S., Munro R., Poster D. Early referral, diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 8, 510 - 514.
 24. Jansen L.M.A. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 69 3, 223 - 227.
 25. Jorgensen C., Cyteval C., Anaya J.M., Sensitivity of magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 636 -638.
 26. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1985, 57, 1 - 54.
 27. Kim J.M., Weisman M.N., When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 3, 473 - 484.
 28. Mottonen T., Paimela L., Leirisalo-Repo M., et al. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58 (5), 323.
 29. Speyer J., Hazes J.M., Breedveld F.C, et al. Recruitment of patients with early rheumatoid arthritis - the Netherlands experience. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1996, 44, 84 -85.
 30. Teitsson J., Withrington R.A., Seifert M.H., et al. Prospective study of early rheumatoid arthritis. Prognostic value of Ig A rheumatoid factor. *Ann. Rheum. Dis.*, 1984, 43, 5, 673 - 678.
 31. Tunn E.J., Bacon P.A. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32 (2), 97-103.

Поступила: 10.11.02

Abstract

In the question about early diagnosis of rheumatoid arthritis.

T.S. Salnikova, R.M. Balabanova.

Objective. To define the most important manifestations of early RA.

Methods. 92 pts aged 17 to 45 years (mean 34,9 ± 8,52 years) with RA of 2-3 activity degree diagnosed during the first months of the disease (mean 3,5 months), were investigated and followed up for one year. Inclusion criteria was the absence of serious concomitant disease of internal organs.

Results. During the follow up diagnosis of RA was confirmed in 90 patients (97,8%). SLE was diagnosed in 2 ptss. During the first months of the disease the most considerable manifestations were: morning stiffness, elevation of CRP (3+ and more) - 59 pts (65,5%) and ESR (more than 40 mm/h) - 21 ptss (23,3%), RF more than 1/160 - 46 pts (51,1%). Generalization of joint syndrome (more than 3 joints involved) had all pts at the sixth month of the disease. The onset of the disease with monoarthritis was revealed in 9 of pts (10%), oligoarthritis in 15 (16,7%), polyarthritis in 66 (73,3%).

Conclusion. The most important manifestations of early RA are morning stiffness, RF (+), increase of CRP, symmetrical polyarthritis of hands and feet.

Key words: *early rheumatoid arthritis, diagnostic criteria.*