

**О.П. Борткевич**  
**Ю.В. Білявська**

Національний науковий  
центр «Інститут кардіології  
ім. М.Д. Стражеска», Київ

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННЬОЇ СТАДІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗА ДАНИМИ 12-МІСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Ключові слова:** ранній  
ревматоїдний артрит,  
діагностика, перебіг  
захворювання.

**Резюме.** У статті наведені дані 12-місячного спостереження пацієнтів з раннім ревматоїдним артритом (тривалість симптомів захворювання — до 12 міс). Простежено особливості перебігу суглобового синдрому, активності захворювання, кістково-деструктивних змін у суглобах, а також ступеня функціональної недостатності суглобів. У ході дослідження проаналізовано зміну кількісних характеристик суглобового синдрому (кількості болючих та припухлих суглобів, індексу Річі), а також інтегральних індексів активності захворювання (DAS4, DAS28) та альгофункціонального індексу HAQ.

### ВСТУП

У світі на ревматоїдний артрит (РА) хворіє близько 63 млн людей, у більшості захворювання характеризується різними темпами прогресування, з періодами неповної ремісії та частими загостреннями, які вже протягом перших 6 років від дебюту захворювання призводять до стійкої втрати працездатності та інвалідності (Насонов Е.Л., 2002). РА розвивається частіше серед осіб жіночої статі, ніж у чоловіків (співвідношення 3:1); для жінок характерною рисою є ранній початок захворювання, переважно у репродуктивному віці (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2008).

За міжнародними даними виживаність пацієнтів з РА, які лікуються неадекватно, можна порівняти з виживаністю при таких тяжких захворюваннях, як цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, ішемічна хвороба серця з трисудинним ураженням коронарних артерій (Каратеев Д.Е., 2006). Саме внаслідок значного поширення відзначають тенденцію до неухильного прогресування, розвиток непрацездатності осіб середнього віку. РА протягом тривалого часу залишається у центрі уваги ревматологічної науки, що відображає його значимість у загальноомедичному та соціальному планах.

Останні досягнення у розумінні патофізіології РА призвели до деяких ключових змін у підходах до діагностики та лікування цієї патології. Встановлено, що саме перші роки з моменту розвитку РА є вирішальними щодо прогресування патологічного процесу. Це стало підґрунтям необхідності відображення гетерогенності та стадійності перебігу РА (Dixon W., Symmons D., 2005). Перш за все це стосується необхідності виділення *раннього РА* — періоду хвороби, коли патологічний процес перебуває у первинній ексудативній фазі і його зворотність є суттєво вищою внаслідок не остаточно сформованих аутоімунних механізмів та відсутності пануса — морфологічної основи суглобової деструкції (Emery P. et al., 2002). В подальшому хвороба набуває

прогресуючого перебігу з порушенням структури суглобів, залученням периартикулярних тканин, розвитком позасуглобових проявів, що стають причиною високого рівня інвалідності (близько 50% пацієнтів протягом перших 5–7 років захворювання), зниження виживаності та підвищення ризику розвитку супутніх захворювань (атеросклеротичного ураження судин, остеопоротичних переломів) і ускладнень, що загрожують життю пацієнта (амілоїдоз внутрішніх органів) (Gabriel E.S. et al., 2003).

Ранній РА — умовна клініко-патогенетична стадія патологічного процесу, що характеризується антигенспецифічною активацією CD4+ Т-лімфоцитів, гіперпродукцією прозапальних цитокінів, проліферацією судинної стінки капілярів з подальшою проліферацією синовіальних клітин та відкладенням фібрину на синовіальній оболонці, а також наявністю активного синовіту з тривалістю не більше 1 року (Emery P., Suarez-Almazor M., 2003). На ранній стадії РА відбувається виражена активація лімфоцитів периферійної крові та синовіальної рідини, підвищення у синовіальній рідині CD4+ Т-лімфоцитів і цитокінів макрофагального походження, прозапальна активність яких відіграє провідну роль в ураженні суглобів; характерною є також і В-клітинна гіперактивність, що проявляється інтенсивним синтезом антитіл у периферійній крові з подальшим утворенням імунних комплексів (Emery P., 2003).

Детальне вивчення ранньої стадії РА продемонструвало, що ерозивні зміни у суглобах виникають вже на дуже ранньому етапі патологічного процесу, крім того значне прогресування деградації відбувається саме на 1-му році захворювання (Каратеев Д.Е., 2006). При рентгенологічному обстеженні встановлено, що у 25% пацієнтів з раннім (<12 міс) РА, ерозивні зміни у суглобах наявні вже протягом 1-го року від моменту появи клінічних симптомів захворювання (van Aken J. et al., 2006). Використання сучасних методів обстеження дозволило виявляти ерозивну деструкцію кісток ще

до формування змін, які виявляються за допомогою класичної рентгенографії. Так, магнітно-резонансна томографія (МРТ) здатна виявляти «кістковий набряк» вже на 4-му тижні від появи перших клінічних ознак патологічного процесу, і такі прояви розглядаються як ранній прогностичний фактор формування ерозивних змін кісткової тканини (Lindegaard H.M. et al., 2006).

Крім того, за даними біопсії синовіальної оболонки суглобів, ознаки хронічного синовіту виникають вже на самому початку захворювання, часто навіть у клінічно неуразжених суглобах (Emery P., Suarez-Almazor M., 2003).

Зазначені факти підтверджують, що протягом перших років від дебюту перебіг РА найбільш агресивний, узв'язку з чим більшість дослідників вважають за необхідне привернути увагу до виявлення, діагностики та лікування саме ранньої стадії РА.

Мета дослідження — встановити особливості дебюту та перебігу раннього РА (тривалість симптомів до 12 міс) в ході 12-місячного проспективного спостереження.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 56 осіб обох статей (13 (23%) чоловіків, 43 (77%) жінок) віком  $\geq 18$  років (середній вік —  $51,8 \pm 2,1$  року), з діагнозом РА, який встановлювали відповідно до діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (1987), тривалістю від 3 до 12 міс (середня тривалість симптомів —  $5,8 \pm 0,8$  міс).

У дослідження не включали пацієнтів з наявністю достовірних ознак іншого захворювання, яке може зумовлювати виникнення симптомів суглобового синдрому (гнійний артрит, подагра, системний червоний вовчак тощо), а також за наявності симптомів захворювань внутрішніх органів у стадії декомпенсації.

Для визначення ступеня вираження запального процесу у суглобах пацієнти оцінювали тривалість ранкової скутості, інтенсивність болю та загальний стан за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), лікар оцінював загальну активність захворювання за ВАШ, підраховували кількість болючих (КБС) та припухлих (КПС) суглобів, індекс Річі. Ступінь активності захворювання визначали за критеріями В.О. Насонової та М.Г. Астапенко, а також за значенням індексу DAS у модифікації DAS28. Якість життя пацієнтів оцінювали за балом функціонального індексу HAQ.

Всі пацієнти підлягали комплексному лабораторному обстеженню, що включало загальноклінічний аналіз крові, сечі, визначення біохімічних показників (рівня загального білка, білкових фракцій, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, білірубіну, сечовини, креатиніну, натрію, калію). Дослідження проводили уніфікованими методами в умовах біохімічної лабораторії.

Рентгенологічну стадію РА визначали за класифікацією Steibroker при проведенні стандартної рентгенографії кистей та стоп у прямій проекції. Ультрасонографічне дослідження (УСД) опорно-рухового апарату виконували на апараті SONOLINE Omnia (Siemens) з лінійним датчиком 7,5L70 (часто-

та 7,5 МГц) і проводили в режимі «ortho» із застосуванням стандартного позиціонування датчика.

Для оцінки активності та виявлення позасуглобових проявів РА і можливої супутньої патології використовували клінічні, лабораторні й інструментальні методи обстеження систем та органів.

З метою виявлення вісцеральних уражень всім пацієнтам проводили рентгенографію органів грудної клітки, ЕКГ; за необхідності ехоКГ, УСД органів черевної порожнини.

З метою виявлення особливостей перебігу раннього РА проводили проспективне спостереження пацієнтів цієї групи. Дослідження не мало на меті оцінити вплив лікарських засобів на перебіг захворювання. Лікування призначали відповідно до загальноприйнятих принципів ведення цієї категорії хворих. Переважна більшість пацієнтів отримували метотрексат в дозі від 10–15 мг/тиж на фоні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та, за необхідності, глюкокортикоїди у низьких дозах (до 10 мг еквівалент за преднізолоном).

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм «Statistika 6.0», «Біостатистика».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ході спостереження відзначали, що зі збільшенням тривалості захворювання кількість пацієнтів з моно- чи олігоартритом зменшувалась, а з поліартритом, навпаки, збільшувалась. Особливості динаміки суглобового синдрому при ранньому РА протягом 12-місячного проспективного спостереження наведені на рис. 1.

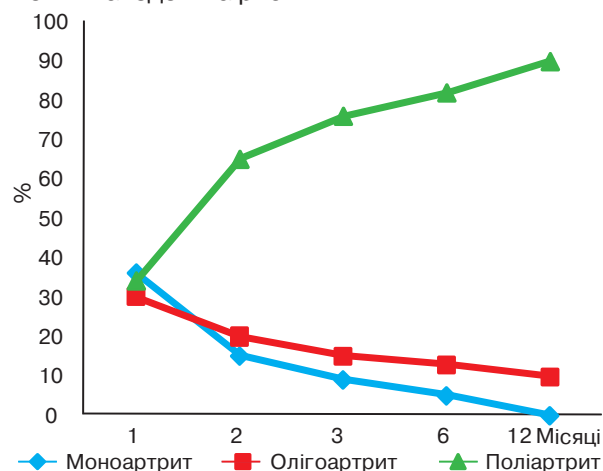
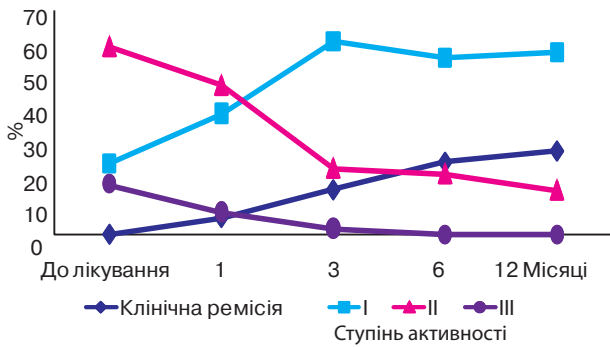


Рис. 1. Динаміка суглобового синдрому у пацієнтів з раннім РА протягом 12-місячного спостереження

Як видно з наведених графіків, вже на 2-му місяці спостереження частота моно- та олігоартриту знижується і становить 15 та 20%, а на 6-му місяці становить лише 5 та 13% відповідно. В ці ж самі часові проміжки частота поліартриту зростає до 65 та 76% відповідно.

Важливий показник перебігу раннього РА — зміни активності захворювання згідно з критеріями, запропонованими В.О. Насоною та М.Г. Астапенко (рис. 2).

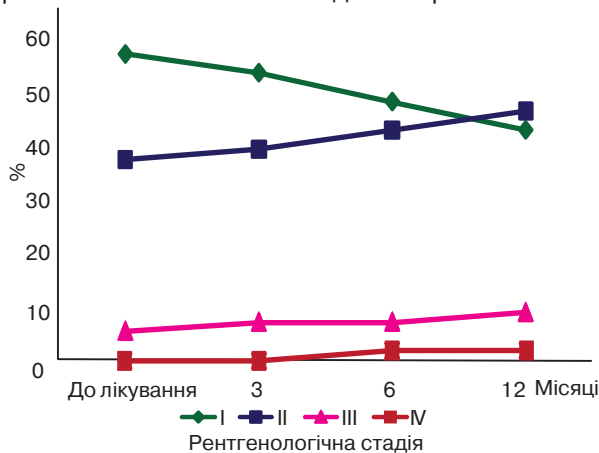


**Рис. 2.** Динаміка показників активності в групі пацієнтів з раннім РА

Як видно, вже з 1-го місяця спостереження відзначали тенденцію до зменшення кількості пацієнтів з РА III ступеня активності та збільшення кількості пацієнтів з активністю I ступеня. На 3-му місяці спостереження виявлено достовірне зменшення кількості пацієнтів з III (до 1,9%) та II (з 60,7 до 21,4%) ступенями активності та достовірне збільшення кількості хворих з РА I ступеня активності (до 62,5%). Варто зауважити, що показники досягнення клінічної ремісії після 3 міс лікування відзначали у 14,3%, через 6 міс — у 23,2%, через 12 міс — у 26,8% пацієнтів.

Це підтверджує, що своєчасне виявлення та призначення адекватної терапії, поліпшує перебіг, а отже, і прогноз РА.

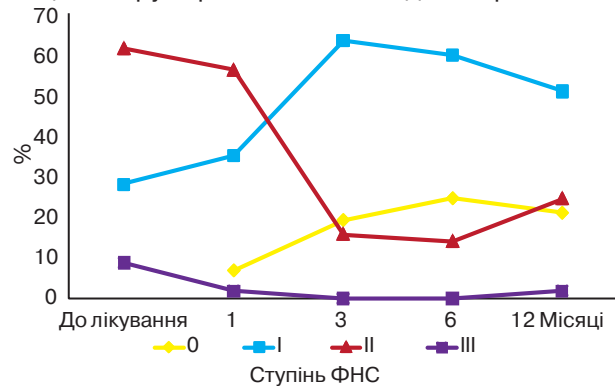
Наступним етапом дослідження була оцінка кісткових деструктивних змін у суглобах цієї групи пацієнтів, що оцінювались в ході рентгенографії кистей і стоп у прямій проекції. Динаміка рентгенологічних змін наведена на рис. 3.



**Рис. 3.** Динаміка рентгенологічних змін у групі пацієнтів із раннім РА

За даними динамічного спостереження виявлено, що протягом 6 міс відбувалося повільне, проте достовірне зменшення частки пацієнтів з I (з 57,1 до 48,2%), і таке саме повільне збільшення кількості пацієнтів з II (з 37,5 до 42,9%) рентгенологічною стадією раннього РА (рис. 3). Після 12-місячного спостереження кількість пацієнтів з I рентгенологічною стадією достовірно знизилась ( $p < 0,05$ ) до 42,9%, а з II та III стадіями зросла до 46,4 та 8,9% відповідно. Через 6 міс спостереження у однієї пацієнтки, у якої був швидкопрогресуючий перебіг захворювання та виражені вихідні рентгенологічні зміни (III рентгенологічна стадія), було виявлено ознаки IV рентгенологічної стадії РА.

Оскільки всі вищеоцінені параметри є основою зміни функціональної недостатності суглоба (ФНС), що відображає ступінь виникнення утруднень у повсякденному житті пацієнтів. Особливості зміни ФНС пацієнтів групи раннього РА наведені на рис. 4.

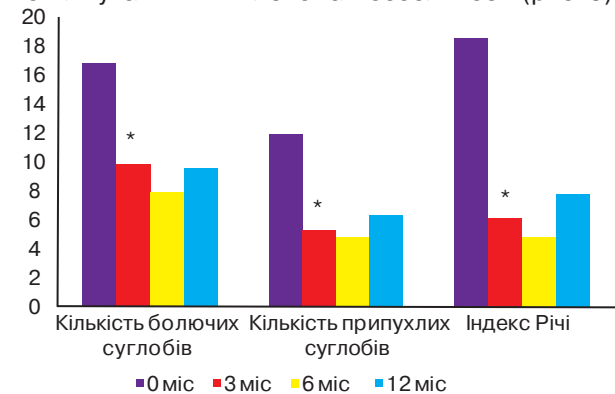


**Рис. 4.** Динаміка показника ФНС у пацієнтів з раннім РА в ході спостереження

В ході спостереження виявлено, що на 3-му місяці частка пацієнтів із ФНС II ступеня зменшилася на 46,4% (з 62,5 до 16,1%). На 6-му місяці спостереження лише у 14,3% пацієнтів зберігалась II ступінь ФНС. Серед пацієнтів з III ступенем ФНС виявлена тенденція до її зниження вже на 1-му місяці дослідження, з відсутністю цієї категорії хворих через 6 міс. Динаміка серед пацієнтів з I ФНС була такою: через 3 міс частка пацієнтів цієї групи зросла з 28,6 до 64,3%. Однак з 6-го місяця була намічена тенденція до зменшення кількості пацієнтів з I ФНС та одночасним зростанням частки хворих із II ФНС. Кількість пацієнтів без будь-якого функціонального обмеження з боку суглобів мала тенденцію до зростання з 1-го місяця лікування, сягнувши максимуму (25%) на 6-му місяці.

Визначені особливості зміни ФНС у пацієнтів з раннім РА — додатковий факт на користь необхідності раннього виявлення та призначення своєчасного лікування РА.

З метою оцінки зміни кількісної оцінки суглобового синдрому в ході нашого спостереження проводили аналіз зміни КБС, КПС та індексу Річі під впливом лікування. Виявлено такі особливості (рис. 5).



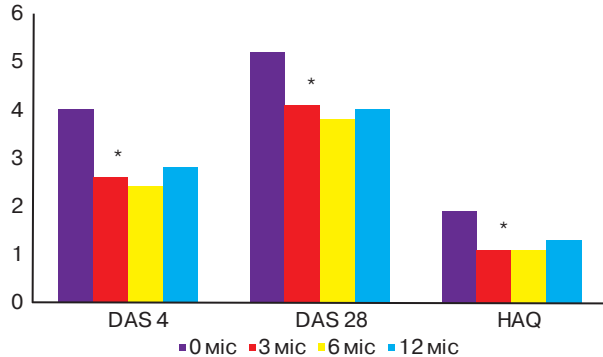
\* $p < 0,05$  порівняно з попереднім оглядом

**Рис. 5.** Динаміка кількості болючих, припухлих суглобів та індексу Річі у пацієнтів з раннім РА

Виявлено (див. рис. 5), що після початку терапії РА відбувалося зниження всіх кількісних суглобових показників, навіть у пацієнтів з активним на момент первинного огляду процесом. Максимальне

зниження відзначали вже через 6 міс терапії. При подальшому спостереженні виявлена тенденція до приросту вищезазначених показників, однак ця різниця не була статистично достовірною.

З метою об'єктивної характеристики активності захворювання та оцінки якості життя пацієнтів у динаміці відстежували зміни індексів DAS4, DAS28 та функціонального індексу HAQ (рис. 6).



\* $p < 0,05$  порівняно з попереднім оглядом

Рис. 6. Динаміка індексів DAS та балів HAQ у пацієнтів з раннім РА

Відображена динаміка значень індексів DAS та HAQ має аналогічний характер з кількісними характеристиками суглобового синдрому (КБС, КПС, Індексом Річі).

Таким чином, на основі отриманих результатів можна зробити висновок, що своєчасне призначення лікування при ранньому РА дозволяє отримати статистично достовірний позитивний ефект вже через 6 міс терапії. При цьому зростання кількісних показників суглобового синдрому та активності захворювання в кінці 12-місячного спостереження можна пов'язати з наявністю у пацієнтів рецидивного характеру перебігу захворювання з наявністю постійної його активності.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, вивчення ранньої стадії РА доцільне і на сьогодні приводить до констатації таких фактів:

- при активному РА швидко розвиваються структурні пошкодження суглобів;
- ранній початок базисної (хворобомодифікуючої антиревматичної) терапії значно поліпшує віддалений прогноз;
- РА — ургентне захворювання, при якому своєчасно встановлений діагноз та раннє призначення патогенетично обґрунтованої терапії зумовлює суттєве поліпшення перебігу захворювання, може викликати тривалу клінічну ремісію, а отже, є критичним моментом, що вирішує подальшу долю пацієнта.

## ЛІТЕРАТУРА

Каратеев Д.Е. (2006) Фармакотерапія раннього ревматоїдного артрита. Фарматека, 6: 1–6.

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2008) Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 66–79.

Насонов Е.Л. (2002) Почему необходима ранняя диагностика ревматоидного артрита? РМЖ, 22: 10–15.

Dixon W., Symmons D. (2005) Does early rheumatoid arthritis exist? Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 19(1): 37–53.

Emery P. (2003) Practical aspects of treatment of rheumatoid arthritis, when, how, what is the evidence? Ann. Rheum. Dis., 2: SP 0001.

Emery P., Suarez-Almazor M. (2003) Rheumatoid arthritis. Clin. Evidence, 10: 1454–1476.

Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 61: 290–297.

Gabriel E.S., Crowson C. S., Kremers H.M. et al. (2003) Survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 40: 54–58.

Lindegaard H.M., Vallo J., Horslev-Petersen K. et al. (2006) Low-cost, low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study. Ann. Rheum. Dis, 65: 1208–1212.

van Aken J., van Dogen H., Le Cessie S. et al. (2006) Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. Arthritis Rheum., 65: 20–25.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕЙ СТАДИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПО ДАННЫМ 12-МЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская

**Резюме.** В статье приведены данные 12-месячного наблюдения пациентов с ранним ревматоидным артритом (длительность симптомов заболевания — до 12 мес). Прослеживали особенности течения суставного синдрома, активности заболевания, костно-деструктивных изменений в суставах, а также степени функциональной недостаточности суставов. В ходе наблюдения проанализировали изменение количественных характеристик суставного синдрома (числа болезненных и припухших суставов, индекса Ричи), а также интегральных индексов активности заболевания (DAS4, DAS28) и альгофункционального индекса HAQ.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, диагностика, течение болезни.

## THE CHARACTERISTICS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS COURSE ACCORDING TO THE DATA OF 12-MONTHS PROSPECTIVE OBSERVATION

O.P. Bortkevych, Iu.V. Biliavska

**Summary.** The data from 12-months observation for patients with early rheumatoid arthritis (duration of disease symptoms up to 12 months) are presented in the article. Characteristics of articular syndrome course, disease activity, joint bone destructive changes, and degree of functional joint impairment were observed. Changes of articular syndrome quantitative characteristics (number of tender and swollen joints, Richi index), disease activity indexes (DAS4, DAS28) and functional index HAQ were also analyzed during the observation period.

**Key words:** early rheumatoid arthritis, diagnostics, disease course.

**Адреса для листування:**

Борткевич Олег Петрович

03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України