

В.Н. Коваленко¹
Д.Г. Рекалов²

¹Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»

²Запорожский государственный медицинский университет

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ЗНАЧЕНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит, магнитно-резонансная томография, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Резюме. *Обследованы 32 больных ревматоидным артритом (основная группа) длительностью до 6 мес и 21 пациент (контрольная группа) — длительностью до 12 мес. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) эрозии выявлены у 46,88% основной и 100% контрольной группы, тогда как при рентгенологическом исследовании — у 9,38 и 71,48% соответственно. Повышенный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП) выявлен в 84,38% основной группы, положительный ревматоидный фактор — у 37,50% основной и 52,38% контрольной группы. Количество эрозий у лиц основной группы коррелировало с уровнем аЦЦП ($r=0,46$). Следовательно для ранней диагностики ревматоидного артрита целесообразно проводить МРТ и определение аЦЦП в крови.*

В настоящее время ревматоидный артрит (РА) является не только инвалидизирующим заболеванием, но и существенно сокращающим продолжительность жизни (Gabriel S.E., 2001). Наиболее ощутимые эффекты в лечении РА могут быть достигнуты при ранней диагностике заболевания (первые 3 мес), что подтверждается данными многоцентровых исследований (Smolen J.S. et al., 2003; De Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004), однако, для решения данной задачи необходимо использование принципиально новых диагностических критериев, которые существенно отличаются от общепринятых критериев установления диагноза РА в развернутой клинической стадии.

Цель исследования — определение ранних признаков повреждения суставных компонентов и изменения лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 32 пациента (основная группа — 17 женщин и 15 мужчин, средний возраст — $45,5 \pm 1,3$ года), у которых был диагностирован РА (Arnett F.C. et al., 1988), длительностью заболевания ≤ 6 мес, а также 21 пациент (13 женщин и 8 мужчин, средний возраст — $46,9 \pm 1,6$ года) с анамнезом РА > 12 мес, которые составили контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту с основной группой. Всем обследуемым лицам проводили МРТ-исследование области кисти и запястья доминирующей руки на аппарате Airis (HITACHI, Япония) (1.5 Тл) с приспособлением для изучения области запястья (Medical Devices). Область исследования составила 8 см и включала дистальные радиоульнарные, лучезапястные, запястно-пястные

суставы. Не оценивались пястно-фаланговые суставы. Проводилось исследование T1 — взвешенных изображений корональных и аксиальных срезов, затем проведено исследование T2 — взвешенных изображений, после инъекции гадолиния. Кроме того, выполнялась рентгенография кистей с целью выявления патологических изменений в области суставов кистей и запястий.

В сыворотке крови больных исследовалось содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ). Для выявления аЦЦП использовался метод ELISA (Immunoscan RA). IgG РФ определялся с помощью метода ELISA в модификации (Vampton J.L. et al., 1985; Vencovsky J., 1991).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Inc. 16.0. Достоверность различий определялась с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney, статистически значимыми считали расхождения при значениях $p < 0,05$. Оценка степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение инструментальных и лабораторных исследований показало, что у исследуемых пациентов на ранних стадиях РА выявлен ряд признаков, позволяющих определить патологические изменения, характерные для данного заболевания.

Исследование МРТ запястно-пястной области доминирующей руки пациентов дало возможность определить наличие в костях запястья,

а также основаниях пястных костей изменения со стороны костной ткани и соединительнотканых элементов (суставной сумки, сухожилий). При оценке костных изменений учитывалось наличие эрозий, а также их количество у одного человека. Так, среди обследованных пациентов основной группы у 15 (46,88%) лиц выявлена хотя бы одна эрозия, хотя по данным рентгенологического исследования соответствующие костные изменения определялись лишь у 3 (9,38%) пациентов. Среднее количество эрозий у лиц основной группы составило $12,6 \pm 1,6$. Т2-взвешенные изображения показали наличие патологических изменений у больных РА в виде синовитов у 22 (68,75%) лиц, а также тендинитов у 30 (93,75%) пациентов. При оценке соответствующих изменений у лиц контрольной группы отмечено, что эрозии с помощью МРТ выявлены у всех обследуемых, рентгенологическое исследование подтвердило наличие эрозий у 15 (71,43%) пациентов, среднее количество эрозий у одного пациента было достоверно выше и достигло $23,2 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что процентное соотношение синовитов и тендинитов у лиц контрольной группы было сопоставимым с основной группой, составив 71,43 и 90,48% соответственно.

Таким образом, применение метода МРТ для ранней диагностики РА обуславливается выявлением изменений со стороны костно-суставного аппарата (эрозий, синовитов, тендинитов), которые невозможно определить с помощью рутинного рентгенологического исследования. Среди выявленных изменений наибольшее значение имеют эрозии, поскольку их количество с течением заболевания неуклонно увеличивается и может служить не только диагностическим признаком, но и критерием прогрессирования заболевания. Количество изменений со стороны соединительнотканых элементов со временем остается сопоставимым с исходными данными.

Ниже приведены результаты исследования содержания аЦЦП и РФ у больных РА. У 27 пациентов основной группы выявлен повышенный уровень аЦЦП ($135,7 \pm 7,9$ ЕД), в то время, как наличие РФ отмечено лишь у 12 пациентов. В то же время среди лиц контрольной группы таких пациентов было 11, что в процентном соотношении превышало соответствующее значение основной группы в 1,5 раза. Анализируя пациентов с наличием эрозий по данным МРТ, было отмечено, что у всех лиц основной группы с наличием эрозий выявлен высокий титр аЦЦП, позитивный РФ определялся у 8 пациентов с наличием эрозий.

Проведение корреляционного анализа показало у пациентов основной группы наличие положительной связи средней силы между уровнем аЦЦП, а также количеством эрозий на запястно-пястном участке доминирующей руки по данным МРТ ($r=0,49$), что подтверждает раннее появление эрозий костных элементов одновременно с увеличением титра аЦЦП. В контрольной группе коэффициент корреляции был существенно ниже ($r=0,32$), следовательно, с течением заболевания опреде-

ление уровня аЦЦП утрачивает свою диагностическую ценность. Таким образом, на ранних стадиях РА для диагностического поиска целесообразно проводить комплексное исследование, включающее МРТ запястно-пястной области доминирующей руки, а также уровня аЦЦП.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение костно-суставных структур у лиц с РА методом МРТ позволяет выявить патологические изменения (эрозии, синовиты, тендиниты) на ранних стадиях заболевания, чего невозможно достичь при использовании традиционного рентгенологического исследования (Gilkeson G. et al., 1988). По результатам нашего исследования у лиц с течением заболевания < 6 мес в 46,88% случаев выявлены эрозии, увеличение длительности заболевания до 12 мес приводит к диагностике эрозий у каждого пациента. Эрозии являются не персистирующим компонентом, а фактором, характеризующим прогрессирование заболевания, поскольку их количество с длительностью заболевания увеличивается, что видно из результатов нашего исследования, а также других источников (McQueen F.M. et al., 1998). Кроме того, через 12 мес увеличивается количество пациентов, у которых эрозии определяются рентгенологическим методом (McQueen F.M. et al., 1998). Синовиты и тендиниты не могут служить прогностическим фактором, определяющим прогрессирование заболевания, в то же время по данным F.M. McQueen и соавторов (1999) в местах синовитов с отсутствием эрозий при исследовании до 6 мес, повторное исследование через 12 мес в подавляющем большинстве случаев позволило констатировать факт появления эрозий (McQueen F.M. et al., 1999). По нашим данным практически у всех пациентов были выявлены изменения со стороны соединительно-тканного аппарата изучаемых суставов, что позволяет предполагать развитие в этих местах новых эрозий.

Использование аЦЦП для ранней диагностики РА обусловлено высокой специфичностью — до 99% (Zendman A.J., et al., 2004) и чувствительностью — до 80% (Van Venrooij W.J. et al., 2002), что существенно превышает соответствующие значения для РФ. По данным нашего исследования, на ранних стадиях РА повышенный уровень аЦЦП был выявлен в 84,38% случаев, а РФ — в 37,50% случаев, в то время как РФ определялся только у лиц с высоким уровнем аЦЦП. Кроме того, сила корреляционной связи в основной группе между уровнем аЦЦП и количеством эрозий по данным МРТ была выше, чем в контрольной группе, что подтверждает важность изучения аЦЦП и состояние костной системы именно в первые месяцы развития заболевания. Необходимость ранней диагностики РА обусловлена тем, что перспективы улучшения прогноза при РА напрямую связаны с началом адекватной базисной терапии на раннем, додеструктивном этапе заболевания, что подтверждено многоцен-

тровими исследованиями (De Vries-Bouwstra J.K., et al., 2004).

ВИВОДИ

1. У пациентов с РА на ранних стадиях заболевания применение МРТ позволяет выявить патологические изменения в виде эрозий, синовитов и тендинитов, которые не диагностируются рентгенологическим методом.

2. На ранних стадиях РА у 84,38% больных выявляется повышенный уровень аЦЦП, когда положительный РФ определялся в 37,50% случаев.

3. У пациентов с длительностью РА до 6 мес выявлена взаимосвязь между количеством эрозий запястно-пястной области, а также уровнем аЦЦП, сила которой ослабевала с увеличением продолжительности заболевания.

Перспективным направлением данного исследования является изучение у пациентов с РА, диагностированным в ранние сроки, динамику костно-суставных изменений и уровня аЦЦП в процессе лечения различными фармакологическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. (1988) The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.

Bampton J.L., Cawston T.E., Kyle M.V., Hazleman B.L. (1985) Measurement of rheumatoid factors by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and comparison with others methods. *Ann. Rheum. Dis.*, 44: 13–19.

De Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., Van Zeben D. et al. (2004) A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the BEST trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(1): 58.

Gabriel S.E. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis., Clin. North.Am.*, 27: 269–281.

Gilkeson G., Polisson R., Sinclair H. et al. (1988) Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.*, 5: 1361–1366.

McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al. (1998) Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom-onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 350–356.

McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al. (1999) Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 156–163.

Smolen J.S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F.C. (2003) A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(31): 209–210.

Van Venrooij W.J., Hazes J.M., Visser H. (2002) Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.*, 60: 383–388.

Vencovsky J. (1991) Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis in advanced age. *Cas. Lec. Ces.*, 130: 108–111.

Zendman A.J., Vossenaar E.R., van Venrooij W.J. (2004) Autoantibodies to citrullinated (poly)peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*, 37: 295–299.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: ЗНАЧЕННЯ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ І ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В.М. Коваленко, Д.Г. Рекалов

Резюме. *Обстежено 32 хворих на ревматоїдний артрит (основна група) тривалістю до 6 міс і 21 пацієнт (контрольна група) тривалістю до 12 міс. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) ерозії виявлені у 46,88% основної та 100% контрольної групи, тоді як при рентгенологічному дослідженні — у 9,38 і 71,48% відповідно. Підвищений рівень антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) виявлено у 84,38% основної групи, позитивний ревматоїдний фактор — у 37,50% основної і 52,38% контрольної групи. Кількість ерозій у осіб основної групи корелювала з рівнем аЦЦП ($r=0,46$). Отже, для ранньої діагностики ревматоїдного артрити доцільно проводити МРТ і визначення аЦЦП у крові.*

Ключові слова: ревматоїдний артрит, магнітно-резонансна томографія, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

EARLY DIAGNOSTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: VALUE OF INSTRUMENTAL AND LABORATORY METHODS

V.N. Kovalenko, D.G. Recalov

Summary. *32 patients with duration of rheumatoid arthritis to 6 months (basic group) and 21 patient with duration to 12 months (control group) were inspected. In accordance with data of magnetic resonance image (MRI) erosions were exposed in 46,88% of basic group and 100% of control group, while from X-ray data — in 9,38% and 71,48%, respectively. The increased level of antibodies to cyclic cytrullinated peptide (anti-CCP) was exposed in 84,38% of basic group, positive rheumatoid factor — in 37,50% of basic group and 52,38% in control group. The amount of erosions in persons of basic group correlated with the level of anti-CCP ($r=0,46$). Thus, it is expedient to perform MRT and define of serum anti-CCP.*

Key words: rheumatoid arthritis, magnetic resonance image, antibodies to cyclic citrullinated peptide.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины