

О. П. Борткевич  
О. В. Шманько  
Ю. В. Білявська

ННЦ «Інститут кардіології  
ім. М. Д. Стражеска»  
НАМН України

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО АРТРИТУ

### Ключові слова:

недиференційований артрит,  
ранній ревматоїдний артрит,  
фактори ризику, перебіг  
захворювання, лікування.

**Резюме.** *Мета.* Визначити клініко-лабораторну картину недиференційованого артриту (НДА) у пацієнтів з потенційною можливістю розвитку ревматоїдного артриту (РА), простежити еволюцію перебігу НДА та обґрунтувати програму його адекватного лікування.

*Об'єкти і методи дослідження.* У дослідження включено 72 хворих з НДА: 53 (73,6%) жінки, 19 (26,4%) чоловіків, середній вік — 41,4±2,9 року. Середня тривалість захворювання 3,6±1,7 міс. Проводили оцінку загального стану пацієнтів, суглобового статусу (число болючих суглобів (ЧБС)), число припухлих суглобів, індекс Річі), функціонального стану (індекс HAQ) та виявляли системні прояви хвороби. Визначали індекс активності хвороби — Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS4. Показниками лабораторної активності були рівні швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного протеїну (СРП), гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів. Крім того, всім пацієнтам визначали рівні в сироватці крові аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) методом імуноферментного аналізу з використанням набору DIASTAT («Axis Shield», Великобританія), рівні в сироватці крові сумарного ревматоїдного фактора (РФ), IgM РФ методом імуноферментного аналізу та у латекс-тесті. Повторні огляди проводили кожні 3 міс протягом 12-місячного спостереження. На всіх етапах уточнювалася нозологічна приналежність захворювання.

*Результати.* Найбільш значущими предикторами розвитку РА були: тривалість ранкової скутості ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), рівень у сироватці крові СРП ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), сумарного ревматоїдного фактора ( $r=+0,37$ ;  $p<0,001$ ) та аЦЦП ( $r=+0,41$ ;  $p<0,001$ ). Своєчасне призначення адекватної, нерідко агресивної терапії пацієнтам із РА ранньої стадії дозволяє досягти стабілізації патологічного процесу чи стану клінічної ремісії вже через 3–6 міс лікування (достовірне зменшення ЧБС, індексу Річі та зниження активності захворювання за рівнем DAS4).

### ВСТУП

**Актуальність проблеми.** У клінічній практиці типовою є ситуація, коли при первинному огляді пацієнта ревматологічного профілю нозологічне трактування суглобового синдрому є доволі проблематичним, оскільки присутній на момент обстеження симптомокомплекс не відповідає жодним із діагностичних критеріїв ревматологічного або неревматологічного захворювання, навіть за умови залучення у запальний процес  $\geq 1$  суглобів. При цьому існуючий суглобовий синдром доводиться диференціювати майже з 12 захворюваннями, провідним симптомом при яких є артрит (Насонов Е.Л., 2002), а таких пацієнтів прийнято відносити до категорії хворих на недиференційований артрит (НДА) (Verpoort K.N. et al., 2004; Лучихина Е.Л. и соавт., 2009). В переліку можливих патологій, у які може трансформуватися НДА, особливе місце посідає ревматоїдний артрит (РА), зумовлено його значною поширеністю ( $\approx 1\%$ ), а також великими економічними втратами для суспільства.

Серед проблем, на які наштовхуються дослідники при вивченні категорії хворих з НДА, слід відзначити такі: перш за все, пацієнти з НДА не представляють собою чітко описану окрему нозологічну категорію. На практиці всі випадки артриту, що не підпадають під ознаки жодної нозологічної категорії, прийнято відносити до артриту *e causa ingnota* (невідомого генезу), або «недиференційованого». При цьому до когорті раннього артриту включають пацієнтів на підставі різноманітних критеріїв описання ранньої фази, що призводить до складнощів проведення порівняння складу окремих досліджуваних груп. Загалом пацієнтів із НДА розглядають із позицій потенційної можливості розвитку персистувального запального артриту, включаючи РА, але для яких чіткої клінічної моделі (поки) не існує (Verpoort K.N. et al., 2004). Водночас прогноз перебігу НДА може суттєво відрізнятись: у одних хворих ще в період діагностичного пошуку настає спонтанна ремісія, у інших — розвивається тяжкий деструктивний РА. А оскільки раннє призначення агресивної терапії хворим на РА розглядається як

найбільш ефективний засіб сповільнення прогресування патологічного процесу, а часто навіть як засіб індукції ремісії, важливим є виділення серед пацієнтів із НДА категорії осіб з потенційною ймовірністю розвитку РА для призначення їм адекватного лікування якомога раніше. І навпаки, існує можливість уникнути недоцільного лікування пацієнтів з хворобами, що мають більш сприятливий перебіг (Verpoort K.N. et al., 2004).

Наразі проблема ранньої діагностики РА особливо актуальна і викликає заінтересованість серед ревматологів усього світу, що стало причиною створення спеціалізованих клінік раннього артриту (Насонов Е.Л., 2002). Діагностика РА у дебюті хвороби є доволі складним завданням внаслідок наявності цілого ряду як об'єктивних, так і суб'єктивних причин. Перш за все, слід зазначити, що дебют РА не має чіткої симптоматики, ранні прояви часто не є специфічними і наявні при цілому ряді інших захворювань як ревматологічних, так і неревматологічних (Маруценко И.М. и соавт., 2003). Труднощі діагностики РА, як і інших ревматичних захворювань, зумовлені невідомими етіологією та патогенезом, включаючи особливості імуногенетики патологічного процесу. Причому доволі часто на самих ранніх етапах існує значна схожість клінічної та рентгенологічної симптоматики більшості ревматичних захворювань, саме внаслідок цього остаточний діагноз встановлюється іноді через декілька років.

Існування різноманітних клінічних форм патологічного процесу, а також неспроможність класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматологів (1987) протягом першого року захворювання, значно ускладнює своєчасне виявлення РА. Типова клінічна картина РА формується у переважній більшості хворих протягом перших 6–12 міс від початку захворювання, а застосування в цей час хворобомодифікуючої антиревматичної терапії нерідко виявляється недостатньо ефективним.

Саме впровадження концепції ранньої діагностики та раннього активного лікування хворих на РА призвело до зниження смертності на популяційному рівні, збереження здатності до самообслуговування і працездатності у 94% пацієнтів при тривалості захворювання до 10 років, а також зниження госпіталізації внаслідок розвитку тяжких системних проявів РА — васкуліту, синдрому Фелті (Каратев Д.Е., 2004).

**Мета** проведеного нами дослідження — визначити клініко-лабораторну картину НДА у пацієнтів із потенційною можливістю розвитку РА, простежити еволюцію його перебігу, обґрунтувати програму адекватного лікування, здатного викликати стійку клінічну ремісію у цих хворих.

#### **Завдання дослідження:**

- Вивчити клініко-лабораторний симптомокомплекс НДА з потенційною можливістю розвитку РА (в перші 6 міс та подальші 12 міс спостереження).
- Визначити значення окремих імунологічних показників та оцінити їх роль у диференціуванні суглобового синдрому.

- Проаналізувати ефективність терапії на різних етапах спостереження та його вплив на перебіг артриту.
- Визначити можливий нозологічний наслідок НДА на ранніх етапах патологічного процесу.

**Критерії включення.** У дослідження включали пацієнтів, які на момент первинного огляду відповідали критеріям, на основі яких у хворих було можливо прогнозувати ймовірність розвитку РА (Emery P. et al., 2002), а саме:

- 1) наявність артриту хоча б одного суглоба;
- 2) позитивний тест бокового стискання суглобів кистей або/та стоп;
- 3) наявність ранкової скрутості тривалістю  $\geq 30$  хв.

**Критерії виключення:** наявність достовірних ознак іншого захворювання, що може зумовлювати симптоматику ураження суглобів (гнійний артрит, посттравматичний артрит, ортопедична патологія, захворювання суглобів неревматичної природи, системні ураження сполучної тканини).

#### **ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Набір пацієнтів у дослідження проводився серед осіб, які зверталися до Республіканського ревматологічного центру при Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» чи були госпіталізовані до відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології тієї ж установи. В результаті у дослідження було включено 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 тиж до 6 міс (середня —  $3,6 \pm 1,7$  міс).

Варіант дебюту (моно-, оліго- чи поліартикулярний) визначався залежно від кількості залучених суглобів та наявності системних ознак протягом перших 6 міс захворювання. В ході спостереження визначався і варіант перебігу захворювання (швидко- чи повільнопрогресуючий).

Усім хворим проводилась оцінка загального стану, суглобового статусу, функціонального класу та оцінка наявності системних проявів. При об'єктивному огляді оцінка суглобового синдрому проводилась з використанням суглобового індексу Річі, визначалося число болючих суглобів (ЧБС) та число припухлих суглобів (ЧПС), оцінювався функціональний індекс здоров'я Health Assessment Questionnaire (HAQ), об'єктивна оцінка активності процесу проводилась з використанням інтегрального індексу активності хвороби Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS4. Показниками лабораторної активності були рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів. Крім того, пацієнтам проводилось визначення панелі аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) з використанням комерційного набору DIASTAT («Axis Shield», UK) методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначались рівні в сироватці крові сумарного ревматоїдного фактора (РФ), ІgM РФ методом ІФА та у латекс-тесті.

З метою верифікації артриту пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату (УЗД ОРА) при цьому оцінювався стан залучених у процес суглобів (переважно колінних, гомілковоступеневих, дрібних суглобів кистей та стоп), а також проводилась оцінка стану периаартикулярних тканин (капсула, сухожилкозв'язковий апарат) та інтраартикулярних структур (кількість та характер рідини у порожнині суглоба, товщина і структура синовіальної оболонки, контури суглобових поверхонь, суглобові співвідношення). Усім пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження уражених суглобів, а також дистальних відділів кистей та стоп незалежно від наявності у них артриту.

Лікування хворих із НДА проводилося згідно з клінічними рекомендаціями Європейської антивревматичної ліги (Combe V. et al., 2007) та передбачало застосування нестероїдних протизапальних препаратів, за необхідності глюкокортикоїдів (переважно внутрішньосуглобово, у ряді випадків виконували поодинокі внутрішньом'язові ін'єкції). При тривалості симптомів артриту протягом 3 міс спостереження індивідуально вирішувалось питання щодо призначення терапії хворобомодифікуючими антивревматичними препаратами. При цьому переважна більшість хворих отримували метотрексат у дозі від 10 мг/тиж *per os* або внутрішньом'язово.

Пацієнти перебували під спостереженням протягом 12 міс з періодичними повторними оглядами кожні 3 міс з повторними оцінками динаміки суглобового синдрому, а також ознаки стабілізації патологічного процесу, наявність ремісії чи рецидивів захворювання.

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

**РЕЗУЛЬТАТИ**

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 діагностовано: системий червоний вовчак — 2 особи, серонегативні спондилоартрити — 2 особи, вірусний гепатит С — 1 особа та остеоартроз — 1 особа. Водночас у 10 (13,9%) пацієнтів відзначали розвиток стійкої спонтанної ремісії. Протягом 12 міс спостереження РА розвинувся у 34 (47,2%) пацієнтів, у 22 (30,6%) осіб генез суглобового синдрому залишився невідомим.

В подальшому ми аналізували дані групи пацієнтів з НДА, у яких в ході спостереження розви-

нувся РА (n=34), для виявлення особливостей перебігу дуже ранньої стадії РА. Серед цих хворих відзначалися такі варіанти дебюту захворювання: моно- чи олігоартикулярний у більшості пацієнтів — 22 (64,7%), поліартикулярний — у 12 (35,3%) осіб відповідно. Причому при дебюті захворювання з моноолігоартритичного варіанта у процес залучалися переважно великі (колінні, плечові, гомілковоступеневі, рідше — кульшові) суглоби. У разі поліартритичної форми ураження суглобів у дебюті, у процес залучалися переважно суглоби кистей, а артрит був нетиповий, зокрема носив нестійкий або асиметричний характер.

Клінічна характеристика пацієнтів із НДА, в яких розвинувся чи не розвинувся РА, наведена у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів із НДА

| Показник, n (%)                 | НДА                          |                               | p      |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------|
|                                 | з трансформацією у РА (n=34) | без трансформації у РА (n=22) |        |
| Вік, років                      | 45,6±1,9                     | 40,2±2,7                      | p>0,05 |
| Стать                           |                              |                               |        |
| - жінки                         | 27 (79,4)                    | 12 (54,5)*                    | p<0,05 |
| - чоловіки                      | 7 (20,6)                     | 10 (45,5)*                    |        |
| Варіант дебюту                  |                              |                               |        |
| - моноолігоартрит               | 18 (52,9)                    | 17 (77,3)*                    | p<0,05 |
| - поліартрит                    | 17 (47,1)                    | 5 (22,7)*                     |        |
| Ранкова скутість                |                              |                               |        |
| - немає                         | 5 (14,7)                     | 8 (36,4)*                     | p<0,05 |
| - ≤ 1 год                       | 19 (55,9)                    | 10 (45,5)                     |        |
| - > 1 год                       | 10 (29,4)                    | 4 (18,1)                      | 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 |
| DAS4                            | 2,8±0,5                      | 2,1±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 |

Отримані дані дають підстави стверджувати, що пацієнти з НДА та потенційною можливістю розвитку РА є частіше особами жіночої статі, хоч і нетиповим, але все-таки поліартикулярним варіантом ураження суглобів, з більшою тривалістю ранкової скутості та більшою кількістю уражених суглобів. У обох групах обстежених пацієнтів виявлено позасуглобові прояви РА. Так, при тому, що частота позасуглобових проявів між групами обстежених пацієнтів статистично не відрізнялася, певні особливості відзначено у структурі системних уражень. Так, у 2 (9,1%) пацієнтів групи НДА без трансформації у РА це були прояви переважно загальнотрофічного синдрому: лихоманка і/чи схуднення, у другій групі обстежених пацієнтів це були: системний васкуліт — 2 (5,9%) пацієнти, нейропатія — 1 (2,9%), аміотрофічний синдром — 1 (2,9%) особа.

Нами також порівнювалися середні значення окремих лабораторних показників та імунологічних маркерів у групах пацієнтів із НДА та оцінювалися їх значення щодо потенційної можливості розвитку РА (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика лабораторної активності у групах обстежених хворих

| Показник                        | НДА з трансформацією у РА (n=34) | НДА без трансформації у РА (n=22) | p      |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Гемоглобін, г/л                 | 107±11,3                         | 111±5,4                           | p>0,05 |
| Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> /л  | 8,7±2,2                          | 6,9±3,7                           | p>0,05 |
| Тромбоцити, ·10 <sup>9</sup> /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), n (%) +      | 13 (38,2)                        | 3 (13,6)*                         | p<0,05 |
| аЦЦП, n (%) +                   | 14 (41,2)                        | 1 (4,5)*                          | p<0,05 |

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 більш частим виявленням у пацієнтів серопозитивності за такими аутоантитілами, як РФ та аЦЦП.

У ході проведеного дослідження проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між клініко-лабораторною характеристикою НДА і потенційною можливістю його трансформації у РА протягом наступного року захворювання. Розрахунки виявили наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між розвитком РА та більшою тривалістю ранкової скутості ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), рівнем СРП у сироватці крові ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), сумарного РФ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,001$ ) та аЦЦП ( $r=+0,41$ ;  $p<0,001$ ).

Важливою проблемою у рамках вивчення НДА та раннього етапу РА є питання терапевтичної стратегії ведення цієї категорії хворих. У нашому дослідженні ми не ставили за мету оцінити ефективність окремих базисних антиревматичних препаратів у пацієнтів із дуже ранньої стадії РА. У ролі першого хворобомодифікуючого засобу пацієнтам із НДА і трансформацією у РА (n=34) призначали переважно метотрексат, як золотий стандарт у дозі від 10 мг/тиж. Якщо нестероїдні протизапальні препарати незадовільно контролювали больовий і запальний синдром, хворі додатково отримували глюкокортикоїди (преднізолон або метілпреднізолон) у дозі 5–10 мг/добу на еквівалент преднізолону. У разі недостатньої ефективності, але задовільної переносимості базисного препарату в цільовій дозі його комбінували з іншим базисним препаратом (переважно гідроксихлорохіном або сульфасалазином). У ході спостереження переважна більшість пацієнтів продовжували отримувати лікування у тому обсязі, що призначалось на етапі включення у дослідження. Але при неефективності або розвитку небезпечних побічних явищ базисний препарат змінювали на інший (наприклад лефлуномід).

При цьому проводили моніторинг динаміки кількісних характеристик суглобового синдрому (рис. 1), активності захворювання за значенням індексу DAS4 та зміни функціонального індексу HAQ (рис. 2).

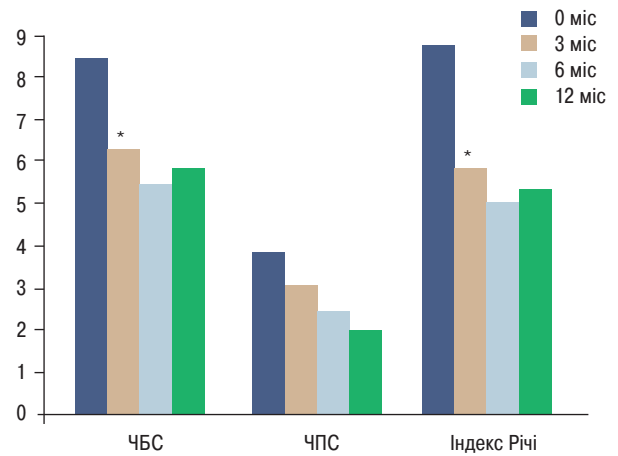


Рис. 1. Динаміка зміни кількісних характеристик суглобового синдрому у пацієнтів групи НДА із трансформацією у РА на фоні лікування протягом 12-місячного спостереження

Рис. 1 і 2: \* $p<0,05$  порівняно з попереднім оглядом.

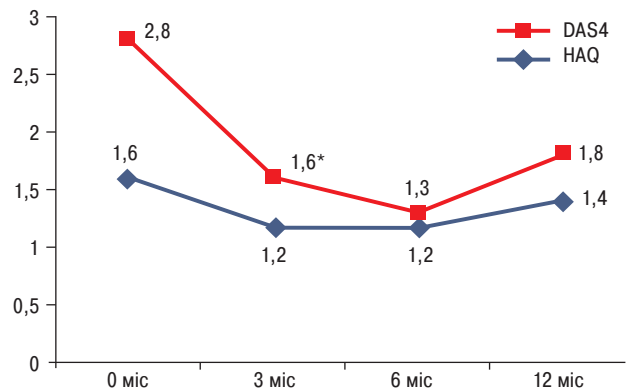


Рис. 2. Динаміка зміни активності захворювання та функціонального стану пацієнтів групи НДА із трансформацією у РА на фоні лікування протягом 12-місячного спостереження

Оцінка стану пацієнтів із дуже ранньою стадією РА показала, що у разі раннього, нерідко агресивного, початку адекватної терапії вже через 3–6 міс вдається досягти стабілізації патологічного процесу чи стану клінічної ремісії, оскільки вже на 3-му місяці від початку лікування відбувалося достовірне зменшення ЧБС (з  $8,3 \pm 0,9$  до  $6,2 \pm 0,4$ ;  $p<0,05$ ), індексу Річі (з  $8,6 \pm 1,2$  до  $5,7 \pm 0,7$ ;  $p<0,05$ ) та інтегрального індексу активності хвороби DAS4 (з  $2,8 \pm 0,5$  до  $1,6 \pm 0,3$ ;  $p<0,05$ ). Динаміка зміни функціонального індексу HAQ хоч і мала тенденцію до зниження значення, але різниця не сягала статистично достовірних значень. Проте зазначимо, що середні рівні HAQ демонстрували відсутність виражених функціональних обмежень на даному етапі розвитку захворювання. При подальшому спостереженні (на 12-му місяці) відмічена тенденція до наростання значення окремих показників активності захворювання, що зумовлена загостренням РА у деяких пацієнтів, але водночас зазначена різниця не була статистично достовірною ( $p>0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

Зосередження уваги дослідників на проблемі НДА є абсолютно актуальним та закономірним фактом, що зумовлено значним поширенням, непередбачуваністю і часто доволі складним імунно-

патогенезом цієї патології. Нозологічний наслідок НДА часто важко спрогнозувати та визначити терміни його формування. Фактори ризику трансформації НДА у РА остаточно не визначені, що зумовлює необхідність їх пошуку.

Проведений аналіз значущості окремих клініко-лабораторних параметрів, показав, що у пацієнтів із НДА на момент первинного огляду можливими клінічними факторами розвитку ерозивного артриту є: жіноча стать, поліартритичний варіант дебюту захворювання, більша тривалість ранкової скутості, більше ЧБС. Серед лабораторних маркерів потенційної можливості розвитку РА у пацієнтів із НДА варто виділити такі: вищий рівень ШОЕ, С-реактивного протеїну, серопозитивність пацієнтів за РФ та аЦЦП. Однак кореляційний зв'язок відповідно до розрахунків виявлено лише між тривалістю ранкової скутості ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), рівнем СРП у сироватці крові ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), сумарного РФ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,001$ ) та аЦЦП ( $r=+0,41$ ;  $p<0,001$ ), що дозволяє нам виділити ці показники як найбільш значущі предиктори розвитку РА. Отримані результати не суперечать даним інших досліджень (van der Helm-van Mil A.H. et al., 2007).

У ході спостереження було продемонстровано, що ранній початок адекватної комплексної терапії РА дозволяє досягнути основної мети лікування даної категорії пацієнтів — ремісія захворювання або стійка низька активність патологічного процесу вже через 3 міс лікування. Отже, активний моніторинг стану здоров'я пацієнтів із НДА та правильна терапевтична тактика ведення хворих із потенційною можливістю розвитку або дебютом РА абсолютно відповідає концепції ведення хворих із РА — «вікно можливості» («window of opportunity») і передбачає здійснення позитивного впливу на віддалений прогноз захворювання (Каратеев Д.Е., 2006).

## 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. Найбільш значущими маркерами розвитку РА у пацієнтів із НДА є тривалість ранкової скутості, ЧБС, рівень у сироватці крові С-реактивного протеїну, РФ та аЦЦП.
3. Найбільш доцільним є раннє призначення базисних антиревматичних препаратів пацієнтам із дебютом або потенційною можливістю розвитку РА, що дозволяє досягти позитивного ефекту вже на 3-му місяці лікування та, відповідно, покращити віддалений прогноз захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

**Каратеев Д.Е.** (2004) Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Науч.-практ. ревматология, 1: 8–14.

**Каратеев Д.Е.** (2006) Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека, 6(121): 92–97.

**Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Насонов Е.Л.** (2009) Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом. Науч.-практ. ревматология, 2: 31–37.

**Марусенко И.М., Игнатъев В.К., Максимов В.М.** (2003) Сложности первичной диагностики ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматология 2: 253–257.

**Насонов Е.Л.** (2002) Почему необходима ранняя диагностика ревматоидного артрита? РМЖ, 10(22): 1009–1012.

**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.

**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.

**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.

**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.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО АРТРИТА

**О.П. Борткевич, О.В. Шманько, Ю.В. Белявская**

**Резюме.** *Цель.* Определить клинико-лабораторную картину недифференцированного артрита (НДА) у пациентов с потенциальной возможностью развития ревматоидного артрита (РА), отследить эволюцию течения НДА и обосновать программу его адекватного лечения.

*Объекты и методы исследования.* В исследовании было включено 72 больных с НДА: 53 (73,6%) женщины, 19 (26,4%) мужчин, средний возраст — 41,4±2,9 года. Средняя продолжительность заболевания — 3,6±1,7 мес. Проводили оценку общего состояния пациентов, суставного статуса (болезненных суставов (ЧБС)), число припухлых суставов, индекс Ричи), функционального состояния (по индексу HAQ) и выявляли системные проявления болезни. Определяли индекс активности болезни — Disease Activity Score (DAS) в модификации DAS4. Показателями лабораторной активности были уровни скорости оседания эритроцитов, С-реактивного протеина (СРП), гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Кроме того, всем пациентам определяли в сыворотке крови уровни аутоантител к циклическому цитрулинированному пептиду (аЦЦП) методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора DIASTAT («Axis Shield», Великобритания), суммарного ревматоидного фактора (РФ) («Векторбест», Россия), IgM РФ методом иммуноферментного анализа и в латекс-тесте. Повторные осмотры проводили каж-

дые 3 мес на протяжении 12-месячного наблюдения. На всех этапах уточнялась нозологическая принадлежность заболевания.

**Результаты.** Наиболее значимыми предикторами развития РА были: продолжительность утренней скованности ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), уровень в сыворотке крови СРП ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), суммарного ревматоидного фактора ( $r=+0,37$ ;  $p<0,001$ ) и аЦЦП ( $r=+0,41$ ;  $p<0,001$ ). Своевременное назначение адекватной, нередко агрессивной терапии пациентам с РА ранней стадии позволяет достичь стабилизации патологического процесса или состояния клинической ремиссии уже через 3–6 мес лечения (достоверное уменьшение ЧБС, индекса Ричи и снижение активности заболевания по уровню DAS4).

**Ключевые слова:** недифференцированный артрит, ранний ревматоидный артрит, факторы риска, течение заболевания, лечение.

#### UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS: CLINIC AND DIAGNOSTIC FEATURES AND PROGNOSIS FOR DISEASE COURSE

O.P. Bortkevych, O.V. Shmanko, Iu.V. Biliavska

**Summary. Objective.** To perform clinic and laboratory picture of undifferentiated arthritis (UA) in patients with potentiality to rheumatoid arthritis (RA) development. To follow up its evolution during first years of the disease, to prove the program of appropriate treatment.

**Materials and methods.** 72 patients with UA: 53 (73.6%) women, 19 (26.4%) men, mean age  $41.4 \pm 2.9$  years. Mean disease duration  $3,6 \pm 1.7$  months. General

health, joint status (painful joint count, swollen joint count, Ritchie index), functional condition (HAQ index) and systemic disturbances were assessed. Disease activity score (DAS) in DAS4 modification was used to assess the pathological process activity. 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 DIA-STAT (Axis Shield, UK), total rheumatoid factor (RF), IgM RF by IFM («Vectorbest», Russia) and IgM RF by latex-test were assessed in all patients. Patients were examined every 3 months during 12-month follow up. Accuracy of diagnosis was checked at every examination.

**Results.** The most important predictors of RA development were: morning stiffness duration ( $r=+0.32$ ;  $p<0.05$ ), painful joints count ( $r=+0.36$ ;  $p<0.05$ ), serum C-reactive protein level ( $r=+0.33$ ;  $p<0.05$ ), total RF ( $r=+0.37$ ;  $p<0.001$ ) and anti-CCP levels ( $r=+0.41$ ;  $p<0.001$ ). Early prescription of adequate and aggressive treatment of patients with very early RA stages could promote pathological process stabilization and achieving of disease clinical remission after 3–6 months of therapy (significant decreasing of painful joints count, Ritchie index and DAS4).

**Key words:** undifferentiated arthritis, early rheumatoid arthritis, risk factors, disease course, treatment.

#### Адреса для листування:

Борткевич Олег Петрович  
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Національний науковий центр  
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»  
НАМН України

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Совместный прием блокаторов кальциевых каналов и антибиотиков группы макролидов повышает риск гипотонического криза

По материалам [www.cmaj.ca](http://www.cmaj.ca)

Согласно данным, опубликованным канадскими и американскими учеными в журнале «Canadian Medical Association Journal», применение антигипертензивных препаратов, относящихся к группе блокаторов кальциевых каналов, одновременно с антибиотиками группы макролидов может привести к критическому снижению артериального давления. Исследователями были проанализированы данные около 1 млн пациентов в возрасте старше 66 лет, принимавших препараты, содержащие блокаторы кальциевых каналов, между 1994 и 2009 г.; за этот период было госпитализировано 7100 человек с диагнозом «гипотонический криз». Из них 176 пациентов, кроме блокаторов кальциевых каналов, принимали также антибиотики груп-

пы макролидов: эритромицин, кларитромицин или азитромицин.

В соответствии с полученными результатами прием блокаторов кальциевых каналов одновременно с эритромицином повышал риск снижения артериального давления почти в 6 раз, а с кларитромицином — почти в 4 раза. Сочетанное применение блокаторов кальциевых каналов с азитромицином не влияло на уровень артериального давления. По мнению ученых, это может быть обусловлено тем, что азитромицин в отличие от эритромицина и кларитромицина не ингибирует работу цитохрома P450 3A4, фермента, ответственного за расщепление блокаторов кальциевых каналов, и таким образом не повышает их концентрацию. Основываясь на результатах работы, исследователи рекомендуют при необходимости одновременного применения антибиотиков группы макролидов и блокаторов кальциевых каналов отдавать предпочтение азитромицину как более безопасному варианту.