

Нехайчик, Т.А. Современные аспекты диагностики, тактика ведения пациентов с недифференцированным артритом / Т.А. Нехайчик, А.С. Рудой, А.А. Бова // Евразийский журнал внутренней медицины. Рекомендации и мнения экспертов. 2014. № 1 С. 24 – 28, перевод статьи на англ. С. 21 - 24

Т.А Нехайчик., А.С., Рудой, А.А.Бова

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. *Обсуждаются вопросы диагностической тактики ведения пациентов с недифференцированными формами суставного синдрома с позиций современных диагностических критериев ревматоидного артрита и спондилоартритов.*

Ключевые слова: *недифференцированный артрит, ранний артрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, диагностика*

T.A Nekhaichik, A.S Rudoy , A.A Bova

THE MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS, THERAPEUTIC APPROACH THE PATIENS WITH UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS

*Department of military field therapy of military medical faculty in EI «BSMU»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. *The article considers the questions of therapeutic management of patients with undifferentiated forms of articular syndrome from the position recent diagnostic criterion's of rheumatoid arthritis and spondylarthritis.*

Keywords: *undifferentiated arthritis, early arthritis, rheumatoid arthritis, spondylitis, diagnostics.*

К **недифференцированным артритам (НДА)** относят варианты заболеваний, проявления которых не соответствуют или соответствуют не в полной мере разработанным диагностическим (классификационным) критериям определенных нозологических форм. НДА может выступать в качестве первичного диагноза *раннего артрита* или представлять нозологическую форму суставного процесса у конкретного пациента *на протяжении многих лет*. Одним из этапов первичной диагностики любого артрита является определение его принадлежности к одному из варианту поражения костно-суставного скелета по характеру суставного синдрома – периферическому, центральному либо смешанному. Типичным представителем периферического типа поражения является ревматоидный артрит (РА). Центральное либо смешанное поражение чаще ассоциируется с заболеваниями из группы спондилоартритов (СпА). Несомненно, этим не исчерпывается дифференциальный диагноз и перечень всех возможных нозологических вариантов дебютных форм артрита. Однако четкое представление о современных критериях диагностики ранних, в том числе недифференцированных форм РА и СпА, выделение прогностически неблагоприятных признаков, позволяет разумно сузить рамки дифференциальной диагностики, обосновать назначение базисных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на ранних этапах заболевания.

По результатам анализа публикаций зарубежных авторов, частота НДА среди пациентов с впервые возникшим артритом вариабельна и в среднем составляет 33% [5]. Согласно данным исследования российских ученых, из 366 пациентов с воспалительным поражением суставов с длительностью заболевания до 1 года, в 36,3% случаев артрит был верифицирован как недифференцированный. Через 12 месяцев у 33,1% пациентов этой группы был установлен диагноз РА, что в целом говорит о серьезном прогнозе НДА [4]. Вместе с тем, приблизительно в таком же проценте случаев не исключается развитие спонтанной ремиссии заболевания [15].

Диагностика дебютных форм как РА, так и СпА является непростой клинической задачей, но все же СпА распознаются труднее, чем РА (Halverson P.B., 1997). В результате ошибочные первичные диагнозы достигают при СпА 72% и особенно часты у женщин - 94% [1]. Симптоматика СпА, особенно аксиальных форм, не всегда четко очерчена, растянута по времени и имеет склонность к спонтанным длительным ремиссиям. Упрощенное понимание проблемы боли в

спине, неоправданно частый диагноз «остеохондроз», в том числе у пациентов в возрасте 25 - 35 лет, недостаточное знание клинической симптоматики СПА являются наиболее частыми причинами запоздалой диагностики. В результате окончательный диагноз устанавливается в среднем через 8 лет после дебюта суставного синдрома, после обращений к 7-8 специалистам [8].

При сохранении терминологической общности основного определения, существуют различия в трактовке «раннего» и НДА дебютных форм «ревматоидоподобного» и «спондилоартритического» вариантов суставного синдрома. НДА в дебюте РА рассматривают как вариант так называемого «раннего ревматоидного артрита» и обозначают термином **недифференцированный периферический артрит, НПерА** (undifferentiated peripheral inflammatory arthritis, UPIA) (рис. 1).

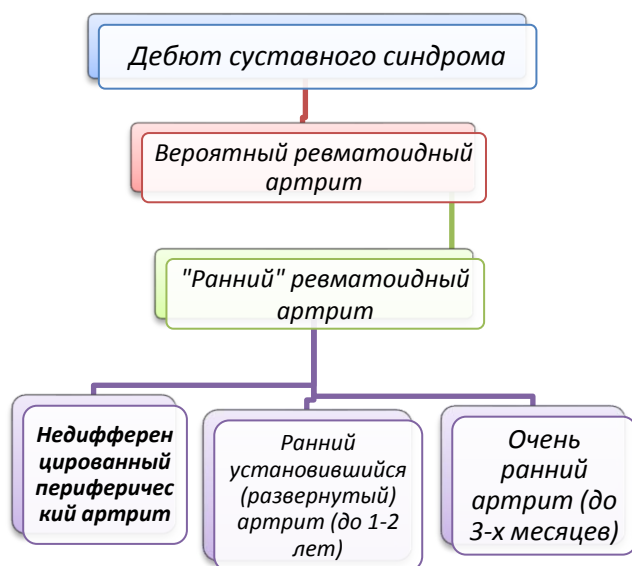


Рисунок 1 – Клинические варианты дебюта вероятного ревматоидного артрита

В группу НПерА включают пациентов с клинически значимой припухлостью одного или нескольких суставов (синовиальная пролиферация или синовиальный отек), выявленных при осмотре ревматологом, и отсутствие на момент первичного обследования соответствия каким-либо диагностическим/классификационным критериям специфического ревматического заболевания [16].

Развитию клинически очерченного варианта артрита предшествует субклинически протекающий иммунопатологический процесс, который дебютирует за много месяцев (или лет) до появления очевидных признаков РА. К примеру, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) могут

быть обнаружены в сыворотке пациентов за 14 лет до первых симптомов РА (медиана 4 года), что на 4-5 лет раньше появления РФ [13], а признаки хронического синовита по данным биопсии синовиальной оболочки суставов выявляют уже в самом начале болезни не только в воспаленных, но и в «нормальных» суставах [7]. На основании анализа факторов риска выделяют четыре группы пациентов с повышенным риском развития РА, одну из которых составляют пациенты с НПерА [14] (табл.1).

Таблица 1

Группы пациентов с повышенным риском развития ревматоидного артрита (EULAR Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis, 2012)

<i>Пре РА</i>	лица с риском РА на основании генетических и внешних факторов без клинических и лабораторных признаков болезни;
<i>Преклинический РА</i>	лица с риском РА по лабораторным изменениям, но без симптомов воспалительного заболевания;
<i>Воспалительная артралгия</i>	объекты с риском РА, основанным на наличии симптомов (артралгии, утренняя скованность), но без клинического или инструментального подтверждения наличия синовита;
<i>Аутоантитело позитивная артралгия</i>	то же + выявление типичных лабораторных изменений (наличие АЦБ и / или РФ)
<i>Недифференцированный периферический артрит</i>	лица с клинически выраженным артритом, но не соответствующие критериям РА.

При всей яркости клинической картины развернутых форм РА, выделить патогномоничную симптоматику в дебюте достаточно сложно. В соответствии с рекомендациями EULAR *положительный тест бокового сжатия, утренняя скованность более 30 минут, наличие 3 и более припухших суставов* являются критериями клинического подозрения на РА, которые являются показаниями для консультации ревматолога. Некоторые специалисты рекомендуют задуматься о диагнозе РА даже при 1-2 припухших суставах (моно-, олигоартрит) [3, 12].

В 2010 г. специалистами EULAR и ACR были разработаны новые классификационные критерии РА, отличительной особенностью которых стала практическая направленность на диагностику ранних форм РА с дальнейшим обоснованием применения терапии базисными противовоспалительными препаратами (табл. 2). Ранее таких пациентов относили к категории НдА [2, 9].

Классификационные критерии РА (ACR / EULAR, 2010) – алгоритм диагностики

Критерий	Число баллов
А. Вовлечение суставов *	
1 крупный сустав	0
2-10 крупных суставов	1
1-3 мелких сустава (с вовлечением или без вовлечения крупных суставов)	2
4-10 мелких суставов (с вовлечением или без вовлечения крупных суставов)	3
>10 суставов (с вовлечением как минимум 1 мелкого сустава)	5
В. Серология (<i>необходим результат как минимум одного теста</i>):	0
РФ и АЦБ** отрицательны	2
РФ или АЦБ слабоположительны (≤ 3 ВГН***)	3
РФ или АЦБ высокоположительны (> 3 ВГН)	
С. Острофазовые показатели (<i>необходим результат как минимум одного теста</i>):	
Нормальный уровень СРБ и нормальная СОЭ	0
Повышенный уровень СРБ или повышенная СОЭ	1
Д. Длительность симптоматики:	
< 6 нед.	0
≥ 6 нед.	1

Примечание. * Припухлость и/или болезненность (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные; пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные сустав; прочие суставы, которые могут поражаться при РА (височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.), кроме суставов исключения (дистальные межфаланговые суставы, первые запястно-пястные суставы и плюснефаланговые суставы); ** - антитела к цитруллинированным белкам; *** - ВГН – верхняя граница лабораторной нормы.

Для диагностики достоверного РА необходима сумма баллов в разделах А-D ≥ 6 .

Применение этого алгоритма диагностики дает возможность установить либо отвергнуть диагноз РА, прежде всего его ранних форм - «очень ранний РА» и «ранний установившийся (развернутый) РА». «Очень ранний РА» - это артрит первых трех, а при постепенном развитии симптомов – первых шести месяцев –

сроков, определяющих *стойкость артрита*. Этот период считается потенциально обратимым. «Ранний установившийся (развернутый) РА» - это артрит первых 1-2 лет болезни, когда можно оценить первые *признаки прогрессирования болезни* – к примеру, наличие / отсутствие типичного эрозивного процесса в суставах [2]. «Классические» диагностические критерии РА ACR 1987 г. используются для подтверждения диагноза «развернутых» форм РА, обладая достаточно высокой чувствительностью (93%) и специфичностью (91%).

Что же позволило повысить чувствительность новых критериев для диагностики начальных форм РА? В первую очередь, это изменения в характеристике «суставного статуса» – учет в качестве признака, позволяющего зафиксировать наличие синовита, не только припухлости сустава, но и его *болезненности, которая объективизируется положительным «тестом бокового сжатия»* пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов. Наряду с припухлостью и болезненностью, в качестве признаков для *обоснования диагноза и фиксации активного воспаления*, выбраны повышение СОЭ и уровень СРБ. Высокие титры РФ, увеличение СОЭ и уровня СРБ ассоциированы с быстрым прогрессированием поражения суставов. Однако на ранней стадии заболевания эти показатели часто соответствуют норме [2].

Особо следует выделить добавление к серологической диагностике РА определение АЦЦП, которому отводится второе место после РФ. Данный тест достаточно специфичен (75–90%), а чувствительность его на ранней стадии болезни достигает 75%. Особенно важно определение АЦЦП у пациентов серонегативных по РФ. *Серопозитивность по АЦЦП и/или высокий титр, ассоциируются с более быстрым прогрессированием эрозивных изменений в суставах, устойчиво высокой активностью РА, повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний*, что наделяет тест несомненным прогностическим значением [10, 17, 22].

Существенным для практического применения критериев 2010 г. является указание на категории суставов, которые должны оцениваться при постановке диагноза, включая суставы исключения (табл. 2, примечание).

В случаях, когда клиника дебютного суставного синдрома подобна РА, но не подтверждается критериями ASAS 2010, может быть выставлен диагноз НПерА. В этом случае важным является определение *прогностической значимости имеющихся клинико-лабораторных и инструментальных данных*. Наиболее вероятными предикторами развития РА у пациентов с НПерА по заключению 3-Е-

инициативы EULAR являются: АЦЦП, РФ, эрозии в суставах, выявляемые рентгенологически, эрозии, внутрикостный отек, определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16, 24]. Специальные исследования, посвященные сопоставлению выявления костных эрозий разными методами, показали, что рентгенонегативные эрозии, выявляемые с помощью МРТ и УЗИ, могут считаться истинными эрозиями [11]. Единой стандартизированной системы оценки выявляемого при УЗИ структурного повреждения суставов пака не существует. Вместе с тем, сонография, наряду с рентгенографией и МРТ исследованием суставов, все чаще используется для верификации диагноза. R. Wakefield и соавт. [25] показали, что по сравнению со стандартной рентгенографией сонография выявляет в 6,5 раз больше эрозий в ранней стадии РА и в 3,4 раза – при течении заболевания свыше 2 лет. Кроме того, достаточной предсказательной ценностью (вероятность развития РА в течение года) обладают специальные критерии («prediction rule» – «решающее правило»), предложенные в 2007г. А.Н. Van der Helm-van Mil и соавт. [23]. (табл. 3). Основной отличительной чертой данных критериев является отсутствие ограничений по длительности симптоматики.

Таблица 3

Критерии прогноза (решающее правило) для предсказания развития РА у пациентов с недифференцированным артритом

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

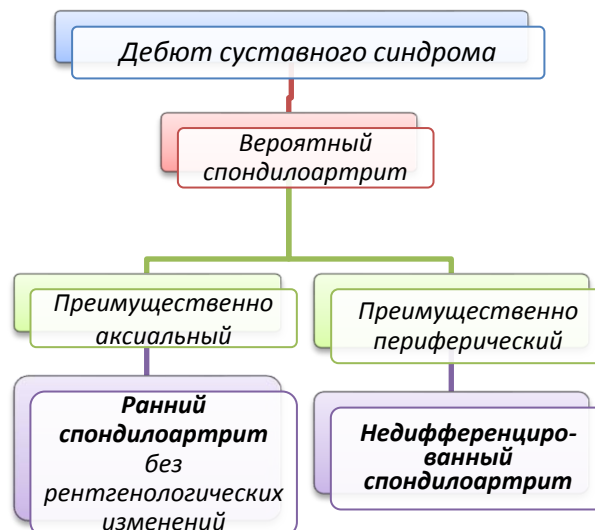
• 11 и выше	1
6. Каково число припухших суставов?	
• 4-10	0,5
• 11 и выше	1
7. Каков уровень С-реактивного белка?	
• 5-50 мг/л	0,5
• 51 мг/л и выше	1,5
8. У пациента положительный тест на ревматоидный фактор?	
• Если да	1
9. У пациента положительный тест на АЦЦП?	
• Если да	2

Примечание. * Для подсчета «прогностического индекса» (При) («prediction score») баллы из таблицы суммируются, максимально возможное значение – 14 баллов. Значение При ≤ 6 баллов соответствует низкой вероятности развития РА в течение 1 года, При ≥ 8 баллов – высокой вероятности развития РА в течение 1 года.

Обязательным этапом до момента установления рабочего диагноза раннего, в том числе НПерА, является *дифференциальный диагноз*. Должны быть исключены идиопатические, аутоиммунные, дегенеративные, инфекционные, опухолевые, травматологические, метаболические причины артрита [16].

В современной классификации СпА ***недифференцированный спондилоартрит (НСпА)*** входит в группу преимущественно периферических СпА наряду с псориатическим, реактивным и артритами, ассоциированными с воспалительными заболеваниями кишечника, прежде всего с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (рис. 2).

Рисунок 2 - Клинические варианты дебюта вероятного спондилоартрита



В отличие от НПерА, НСПА во многих случаях представлен в качестве самостоятельной нозологической формы с клиническими и рентгенологическими признаками СпА, но без соответствия диагностическим критериям «классических» форм СпА. Термин **«ранний СпА»** применяют по отношению к аксиальному подтипу СпА без рентгенологических признаков, конечным вариантом которого является анкилозирующий спондилит (АС).

К категории "недифференцированных" могут быть отнесены до 43% всех СпА (Brandt J. et al., 1997). Более пролонгированное развитие симптоматики у пациентов со СпА в отличие от РА отражает исследование Samraio-Barros P.D. и соавт. [21]: из 68 пациентов с НСПА, наблюдавшихся в течение 2 лет, у 75% заболевание осталось недифференцированным, у 13% наступила ремиссия, у 10% развился АС, у 2% – псориатический артрит. Наиболее часто к НСПА относят: синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis); синдром SEA (Seronegativ Enthesopathy and Arthropathy syndrome); изолированный дактилит; HLA-B27- ассоциированный увеит / иридоциклит; HLA-B27-ассоциированное кардиологическое заболевание, overlap-синдром, «поздний» спондилоартрит и др. Вместе с тем, проблема принадлежности некоторых нозологических форм к НСПА окончательно не решена.

Прежде чем выставить диагноз НСПА необходимо провести скрининг симптоматики на соответствие или несоответствие классификационным критериями аксиального и периферического артрита, разработанным рабочей группой ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society).

Классификационные критерии аксиального спондилоартрита имеют два варианта (табл. 4). Один из них базируется на *визуализационных признаках сакроилеита* (МРТ или рентгенография), а другой – на выявлении *HLA-B27 и клинико-лабораторных проявлений*, характерных для всей группы СпА. Возможность ранней, *дорентгенологической* диагностики АС является кардинальным отличием новых критериев преимущественно аксСпА [19, 20].

Таблица 4.

Классификационные критерии аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009г.)

Для пациентов с длительностью боли в спине 3 мес. и более, в возрасте менее 45 лет

Сакроилеит по данным визуализации + 1 и более из признаков СпА	или	Наличие HLA-B27 + 2 и более прочих признаков СпА
---	------------	---

Сакроилеит по данным визуализации:

активное (острое) воспаление по данным МРТ с высокой степенью вероятности указывающее на сакроилеит, характерный для СпА	или	сакроилеит, определенный по данным рентгенографии, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям АС
--	------------	---

Признаки СпА

<ul style="list-style-type: none"> • воспалительная боль в спине • артрит • энтезит (в области пяток) • увеит • дактилит • псориаз 	<ul style="list-style-type: none"> • болезнь Крона, неспецифический язвенный колит • хороший эффект НПВП • СпА у членов семьи • HLA-B27 • повышение уровня СРБ
--	---

Боль в позвоночнике расценивается как *воспалительная*, если выявляют не менее 4 из 5 нижеперечисленных признаков по первой или второй группам критериев, первая из которых обладает большей чувствительностью, вторая – большей специфичностью. *Первая группа (A. Calin и соавт., 1997)* – постепенное начало, возраст начала <40 лет, длительность боли в нижней части спины ≥ 3 месяцев, наличие утренней скованности, уменьшение боли после упражнений. *Вторая группа (ASAS, 2009)* – постепенное начало, возраст <40 лет, ночные боли,

отсутствие уменьшения боли в покое, уменьшение болей после упражнений. «Хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВП) подразумевает уменьшение или исчезновение боли через 24 – 48 ч после приема полной дозы НПВП.

Особое место не только в ранней диагностике, но и в оценке активности заболевания отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Для визуализации активных воспалительных изменений необходимо применять режимы *T1-взвешенный с подавлением жировой ткани, с применением магнитно-контрастного вещества (гадолиния), а также T2-режим с подавлением жировой ткани - STIR*. К признакам *активного воспалительного процесса в крестцово-подвздошных сочленениях* относят признаки отека костного мозга (остита), капсулита, синовита и энтезита. Склероз, костные эрозии, жировая дегенерация, костные мостики или анкилоз относят к МРТ-проявлениям хронического воспаления [6, 19, 20]. МРТ значительно чувствительнее, чем стандартная рентгенография при выявлении ранних признаков костно-хрящевой деструкции (рис. 3).

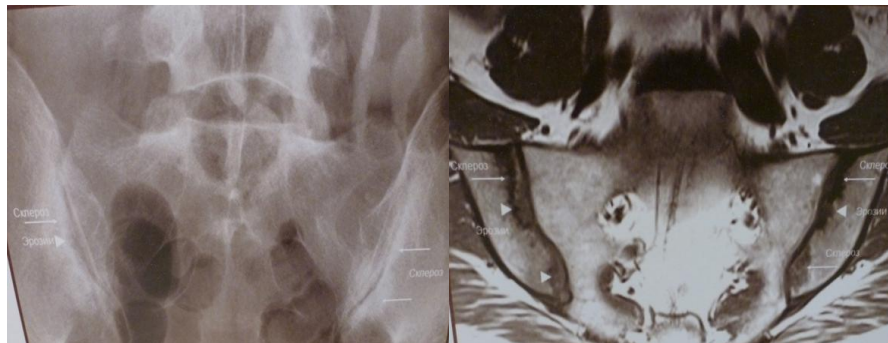


Рисунок 3. - Пациент И. Признаки воспалительного поражения крестцово-подвздошных сочленений по данным рентгенографии (А) и МРТ (В) [Гайдукова И.З., 2013].

Рентгенологически достоверный сакроилеит – это двусторонний 2-4 стадии или односторонний 3-4 стадии в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями.

Ультразвуковое исследование при СпА используется для выявления энтезопатий и воспалительных изменений в тазобедренных суставах [6].

Для диагностики перСпА также существует два варианта критериев (табл. 8) [18].

Таблица 5.

Классификационные критерии для пациентов с преимущественно периферическим спондилоартритом (ASAS, 2011)

Артрит, или энтезит, или дактилит		
+		
1 и более признаков СпА	или	2 и более других признаков СпА
<p><u>Признаки СпА</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • увеит • псориаз • болезнь Крона, НЯК • предшествующая инфекция • HLA-B27 • доказанный сакроилеит 		<p><u>Другие признаки СпА</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • артрит • энтезит • дактилит • воспалительная боль в спине • семейный анамнез СпА

Обязательным для обоих вариантов является наличие периферического суставного или сухожильного поражения (артрит, энтезит, дактилит). Диагноз перСпА может быть установлен при сочетании суставного или сухожильного поражения с одним признаком из первой группы или с двумя признаками из второй группы «других признаков».

Включение моноартрита и полиартрита в перечень диагностически значимых признаков наряду с олигоартритом является одним из преимуществ новых критериев периферического СпА и способствует увеличению чувствительности критериев.

Дактилит является частным проявлением энтезопатии и рассматривается как сочетание тендовагинита сгибателя пальца и синовита. Характерно «осевое» поражение пальца и синюшно-багровый цвет кожи, что и формирует феномен «сосискообразного пальца». *Изолированный дактилит* в некоторых случаях в течение длительного времени может быть единственным проявлением СпА [6].

Потенциальным недостатком новых критериев периферического СпА является исключение больных с дебютом заболевания после 45 лет. В случаях, когда у пациентов после 50–60 лет проявляется отдельные симптомами СпА, следует рассмотреть один из недифференцированных вариантов, так называемый «*поздний*» спондилоартрит (Dubost J.J., Sauvezie B., 1989). Клинические проявления «поздних» СпА могут напоминать SEA-синдром детей - асимметричный олигоартрит нижних конечностей в сочетании с энтезитом при

минимальном поражении позвоночного столба. В некоторых случаях заболевание дебютирует с воспалительных болей в шейном и грудном отделах позвоночника в сочетании с общими симптомами: лихорадкой, похуданием, увеличением СОЭ, что требует проведения дифференциального диагноза с паранеопластическими артропатиями и ревматической полимиалгией.

В настоящее время курация пациентов с ранними и Нд формами артрита и СпА претерпела существенные изменения. Во главу угла ставится не безапелляционное определение нозологии суставного поражения, а обоснование тактики ведения пациента с максимально ранним назначением базисной терапии, в том числе ГИБП. Инструменты диагностики, заложенные в современных диагностических критериях РА и СпА, позволяют стандартизировать подходы к диагностике и индивидуализировать лечебную тактику в каждом конкретном клиническом случае.

Список литературы.

1. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. – В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: «Медицина», 2001. – С. 74–82.
2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. академика РАМН Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил. с. 65 -77
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // Рус. мед. журнал. 2008;16 (24): 1610-1615.
4. Каратеев 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
5. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А. и соавт. Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом. Науч.-практич. ревматол. 2009; 2: 31-37.
6. Ревматология. Клинические лекции. / Под ред. проф. В.В. Бадюкина. – М.: Литтера, 2012. 592 с.
7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720с.

8. Эрдес Ш.Ф., Балабанова Р.М. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботные школы по спондилоартритам. Науч.-практич. ревматол. 2013; 2: 145 – 148.
9. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580 – 1588.
10. 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: 845–851.
11. Dohn U.M., Ejbjerg B.J., Hasselquist H. et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *arthritis Research & Therapy* 2008; 10: R25
12. 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): 290–297.
13. Feist E., Burmester G.-R., Egerer K. Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift Fur Rheumatologie.* 2007; 66 (3): 212–218.
14. Gerlag D., Raza K., van Baarsen L. et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the study Group for Risk Factors for Rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 638-41.
15. Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995; 13 (1): 37-43.
16. Machado P., Castrejon I., Katchamart W. et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 15-24.
17. Meyer O., Labarre C., Daugados M. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 120-126.
18. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan; 70 (1): 25-31.
19. Rudwaleit M., Landew R., van der Heijde D. The development of assessment Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainly appraisal. *Ann. Rhem. Dis.* 2009; 68 (6): 770-776.
20. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landew R., The development of assessment Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rhem. Dis.* 2009;68 (6): 777-783.
21. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH et al. Undifferentiated

- spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 201–206.
22. Svard 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 Research & Therapy*. 2008; 10:R75.
 23. Van der Helm-van Mil AH, 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: 433–440.
 24. Vercootere W., Thevissen K., Bombardier C. et al. Diagnostic and predictive value of acute-phase reactants in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38 (Suppl 87): 20-25.
 25. Wakefield R., Gibbon W., Conghan P. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthr Rheum* 2000; 43 (27): 62 – 70.