

Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии

Р.А. Осипянц, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина,
А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Рита
Александровна
Осипянц
pchelka_maya.07@mail.ru

Contact: Rita
Aleksandrovna
Osipyants
pchelka_maya.07@mail.ru

Поступила 18.07.12

Цель — оценить динамику ультразвуковых признаков синовита суставов запястий у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения тоцилизумабом (ТЦЗ) и возможность прогнозировать прогрессирующие рентгенологические изменения суставов при помощи ультразвукового исследования (УЗИ).

Материал и методы. В исследование вошли 46 пациентов с диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. Всем больным назначался ТЦЗ на фоне недостаточно эффективной предшествующей терапии (медиана DAS28 — 6,7 [5,9; 7,2]). Они были разделены на две группы: 1-я — ранний РА (PPA) с продолжительностью болезни до 2 лет (n=11); 2-я — РА с длительностью >2 лет (n=35). УЗИ кистей (Voluson-i, GE, США; линейным датчиком 4–13 МГц) с использованием энергетического доплера (ЭД) осуществлялось исходно и после 6 мес терапии. Структурные изменения оценивались с помощью рентгенографии кистей и стоп (исходно и после 12 мес наблюдения) по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Результаты. Динамическая оценка ультразвуковых признаков воспаления показала достоверное уменьшение выраженности синовита по данным «серой» шкалы в обеих группах, а в режиме ЭД — только у пациентов с PPA. Наблюдалась четкая ассоциация годового прироста рентгенологических изменений суставов с результатом оценки выраженности синовита по данным ЭД ($r=0,669$; $p<0,01$).

Заключение. Сонография суставов запястий позволяет оценить эффективность проводимой терапии у пациентов с РА, а наличие синовита умеренной или значимой степени по данным ЭД является предиктором прогрессирования деструкции суставов.

Ключевые слова: ультрасонография кистей, ревматоидный артрит, структурное прогрессирующее, воспалительная активность, тоцилизумаб.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY ULTRASOUND AND X-RAY DATA

R.A. Osipyants, D.E. Karateev, E.Yu. Panasyuk, G.V. Lukina,
A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.N. Aleksandrova, A.V. Volkov, E.L. Nasonov

Objective: to estimate the time course of changes in the ultrasound signs of wrist joint synovitis in patients with rheumatoid arthritis (RA) during tocilizumab (TCZ) treatment and to determine whether the progression of joint X-ray changes can be predicted by ultrasonography (USG).

Subjects and methods. The investigation enrolled 46 patients with the diagnosis of RA that met the American College of Rheumatology 1987 criteria. All the patients were given TCZ during insufficiently effective previous therapy (median DAS28 was 6.7 [range 5.9–7.2]). They were divided into 2 groups: 1) early RA (ERA) with a disease history of less than 2 years (n = 11); 2) RA with a history of over 2 years (n = 35). Hand USG (Voluson-i GE, USA) with a 4–13-MHz linear probe using an energy Doppler (ED) was carried out before and 6 months after therapy. Structural changes were evaluated by hand and foot X-ray study (before and at 12-month follow-up) according to the Sharp method modified by van der Heide.

Results. Dynamic evaluation of the ultrasound signs of inflammation indicated a significant reduction in the magnitude of synovitis in accordance with the gray-scale data in both groups and only in the patients with ERA in the ED mode. There was a clear association of the annual increment in joint X-ray changes with the result of estimation of the magnitude of synovitis according to the ED data ($r = 0.669$; $p < 0.01$).

Conclusion. Wrist joint sonography allows evaluation of the efficiency of the performed therapy in patients with RA and the presence of moderate or severe synovitis, as evidenced by ED, is a predictor for the progression of joint destruction.

Key words: hand ultrasonography, rheumatoid arthritis, structural progression, inflammatory activity, tocilizumab.

Ревматоидный артрит (РА) остается одной из наиболее актуальных проблем ревматологии. Вопросы ранней диагностики, разработки предикторов прогрессирования заболевания и ответа на терапию, а также определения активности остаются во многом нерешенными.

Хроническое воспаление синовиальной мембраны, развитие Т- и В-клеточных иммунных реакций определяют формирование опухолеподобной пролиферации синовиоцитов [1, 2]. В ряде работ показано, что гиперваскуляризация и ангиогенез — главные предикторы инвазивного роста ревматоид-

ного паннуса и прогрессирующей деструкции суставов [3–5].

Известно, что предотвращение структурных повреждений в дебюте РА способствует сохранению функциональной активности, трудоспособности и высокого качества жизни [1, 6]. Поэтому пациенты, имеющие высокий риск прогрессирующей болезни и зачастую плохо отвечающие на терапию основными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), нуждаются в более активном лечении.

Прогресс в изучении патогенетических механизмов ревматических заболеваний способствовал созданию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применение которых приводит к быстрому регрессу клинических признаков воспалительной активности, значительному увеличению функциональных возможностей пациентов и достоверному торможению деструкции суставов [7].

Поиск точных критериев оценки эффективности терапии и предикторов неблагоприятного прогноза РА является одной из сложных задач современной ревматологии. При этом важным фактором, определяющим скорость и характер прогрессирующей, является активность воспалительного процесса в суставах [8, 9].

Общепринятые методы верификации синовита основаны на субъективной оценке клинических данных и определении лабораторных показателей воспаления. Более достоверную информацию можно получить при использовании инструментальных методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов. Они позволяют определить воспаление и ранние структурные повреждения суставов [10–12], а также верифицировать отек костного мозга (остеит) [13] и гиперваскуляризацию синовиального паннуса [14], которые считаются предвестниками «новых» эрозий.

Несмотря на большие диагностические возможности высокопольной МРТ [15], внимание ученых во всем мире привлекает артросонография как доступная методика в арсенале ревматолога [6, 12, 16]. А способность УЗИ с применением энергетического доплера (ЭД) достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов [17] позволила использовать данные сонографии для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов [18–20].

Одним из наиболее перспективных ГИБП является тоцилизумаб (ТЦЗ, Tocilizumab, Actemra, «Ф. Хофман-Ля-Рош Лтд», Швейцария), представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина (ИЛ) 6, способные подавлять ИЛ6-зависимые воспалительные реакции [21, 22].

В зарубежных и российских исследованиях была показана высокая эффективность ТЦЗ при РА [23, 24], однако оценка активности РА у пациентов, получающих ТЦЗ, оказалась сложной задачей.

Блокада рецепторов ИЛ6 приводит к быстрому снижению уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка – СРБ), являющихся компонентами индексов активности. В то же время у некоторых пациентов даже при достижении клинической ремиссии сохраняется субклиническое воспаление, которое может объяснить диссоциацию клинико-лабораторных маркеров ак-

тивности с рентгенологическими параметрами прогрессирующей [25].

УЗИ позволяет более точно оценивать активность артрита [26], что может способствовать оптимизации терапии и улучшению прогноза заболевания.

Цель работы – оценить динамику ультразвуковых признаков синовита суставов запястий у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ и возможность прогнозировать прогрессирующую рентгенологическую изменения суставов при помощи УЗИ.

Материал и методы

В исследование вошли 46 пациентов с диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Все больные получали ТЦЗ (8 мг/кг внутривенно) 1 раз в 4 нед в течение 6 мес на фоне недостаточно эффективной предшествующей терапии. В зависимости от давности заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-я – ранний РА (PPA) с продолжительностью болезни до 2 лет (n=11); 2-я – РА с длительностью >2 лет (ДтРА; n=35).

Всем больным проводили общеклиническое обследование с определением числа болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС), продолжительности утренней скованности (в минутах), общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, см). Активность РА оценивали с помощью индекса DAS28 [27].

Концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли методом иммунонефелометрии (BN ProSpec, Siemens, Германия), содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – иммунохемилюминесцентным методом (COBAS e 411 Hitachi, Roche, Швейцария), СОЭ – по Вестергерну.

Рентгенографию кистей и стоп выполняли в прямой проекции с определением суммарного счета эрозий и общего суммарного показателя рентгенологического прогрессирующей после 12 мес наблюдения по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде (SHS) [28].

УЗИ кистей проводили на аппарате Voluson-i (GE, США) с использованием мультисекторного линейного датчика (4–13 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ).

Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (В-режим) и гиперваскуляризация синовиоцитов в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [29].

Методика подсчета синовита: толщину внутрисуставного пространства (В-режим) оценивали в баллах от 0 до 3 [30], после чего суммировали значения с обеих сторон. Счет синовита мог варьировать от 0 до 12. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовиоцитов, которая также выражалась в баллах от 0 до 12.

В соответствии с полученными результатами выраженность воспалительного процесса определялась как минимальная, если сумма баллов не превышала 3, как умеренная, если она была >3, но ≤6, и как значимая, если она была >6.

Таблица 1 Характеристика больных РА (n=46)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [39; 55]
Женщины, n (%)	34 (74)
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 96]
Серопозитивность:	
1) РФ+, n (%)	36 (78)
2) АЦЦП+, n (%)	36 (78)
3) нет данных, n	3
ЧБС-28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [8; 18]
ЧПС-28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15 [11; 17]
Активность РА по DAS28, n (%):	
умеренная (3,2–5,1)	3 (6,5)
высокая (>5,1)	43 (93,5)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [5,9; 7,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [30; 58]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,8 [19; 71]
ОСЗП по ВАШ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 7,5]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	3 (6,5)
II	18 (39)
III	21 (45,6)
IV	4 (8,7)
Функциональный класс, n (%):	
I	9 (19,5)
II	37 (80)

Для оценки эффективности терапии использовали динамику параметров УЗИ за 6 мес наблюдения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты представлялись в виде медианы с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность изменений внутри групп определяли при помощи критерия Уилкоксона, при сравнении групп использовался t-тест Стьюдента и критерий Манна—Уитни. Для выявления взаимосвязи между показателями применялся линейный корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных были среднего возраста, женского пола, серопозитивные по РФ и АЦЦП, с высокими показателями активности заболевания (табл. 1). Пациенты с РРА имели достоверно более высокий уровень СОЭ, чем больные ДтРА (52 [40; 58] и 38 [27; 60] мм/ч соответственно; $p < 0,05$) и тенденцию к более высоким значениям СРБ (51 [25; 73] и 30 [16; 67] мг/л соответственно; $p > 0,05$).

При УЗИ (табл. 2) в группе РРА в подавляющем большинстве случаев преобладал умеренный и значимый синовит по данным «серой» шкалы (82%) и в режиме ЭД (73%). У пациентов 2-й группы умеренная и значимая активность в 71% случаев выявлялась в В-режиме и в 41% — при ЭД. Надо сказать, что более низкие значения ультразвукового счета синовита в группе ДтРА соответствовали по степени выраженности клинико-лабораторным маркерам воспаления.

Анализ динамики ультразвуковых показателей выявил значимый терапевтический ответ на фоне терапии ТЦЗ (табл. 3). Так, по данным В-режима по группе в целом через 6 ± 1 мес наблюдения после начала лечения медиана счета уменьшилась с 11,3 [8,5; 15] до 9,8 [6; 12,8] балла ($p = 0,005$). У больных РРА выраженность терапевтического ответа была достоверно больше, медиана счета уменьшилась с 12 [7,5; 16] до 6,3 [6; 12] балла ($p < 0,005$), и это снижение было достоверно более выраженным, чем у больных ДтРА ($p < 0,05$).

Оценка параметров ЭД продемонстрировала достоверное снижение индекса как в целом по группе ($p = 0,005$), так и у больных РРА ($p < 0,05$). Между тем в группе ДтРА динамика этого показателя не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,06$).

Таким образом, оценка эффективности лечения с помощью УЗИ суставов запястий позволила констатировать достоверное уменьшение воспалительной активности по «серой» шкале в обеих группах, а в режиме ЭД — только у пациентов при давности болезни < 2 лет (см. рисунок).

Согласно данным рентгенографии исходные структурные изменения суставов при ДтРА были более выражены, чем при РРА ($p = 0,005$). После 12 мес наблюдения динамическая оценка рентгенологических изменений проведена у 36 пациентов. Констатировано минимальное прогрессирование деструктивных изменений суставов в 13 случаях по счету эрозий и в 15 — по общему счету SHS (медианы увеличения счета эрозий и общего счета SHS в целом по группе составили 0 [0; 3] и 0 [0; 13,5]; $p < 0,001$). Среди пациентов с отрицательной динамикой этих показателей большинство составили больные ДтРА: 84,6% (11/13) и 80% (12/15) соответственно.

Выраженность васкуляризации синовии, зафиксированная в режиме ЭД через 6 мес после начала лечения, коррелировала со счетом эрозий ($r = 0,433$; $p < 0,01$) и общим счетом SHS ($r = 0,530$; $p < 0,001$) после 12 мес наблюдения. Выявлены достоверные ассоциации уровня РФ после 6 мес лечения со счетом эрозий ($r = 0,506$; $p < 0,001$) и общим счетом SHS ($r = 0,552$; $p < 0,0005$) после 12 мес наблюдения. Менее выраженная связь констатирована между значениями индекса DAS28 через 6 мес и величиной общего счета SHS через 12 мес ($r = 0,330$; $p < 0,05$). Остальные показатели вос-

Таблица 2 Степень выраженности синовита суставов запястий по данным УЗИ до начала терапии (% больных)

Показатель	Группа								
	общая			РРА			ДтРА		
	ЭД (n=45), «В» (n=46)			ЭД, «В» (n=11)			ЭД (n=34), «В» (n=35)		
	0	I	II	0	I	II	0	I	II
1. В-режим	26	33	41	18	27	55	29	34	37
2. ЭД	51	33	16	27	55	18	59	26	15

Примечание. «В» — В-режим, или «серая» шкала. Степень выраженности синовита: 0 — минимальная; I — умеренная; II — значимая.

Таблица 3 Динамика ультразвуковых индексов воспалительной активности суставов запястий у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Общая группа	РРА	ДтРА	Критерий Манна–Уитни (сравнение групп с РРА и ДтРА)
	ЭД (n=45/42), «В» (n=46/43)	ЭД, «В» (n=11/10)	ЭД (n=34/32), «В» (n=35/33)	
1. ЭД:				
– до начала терапии	3 [2; 5]	5 [3; 5]	3 [2; 5]	p>0,05
– через 24 нед	2 [2; 4]**	2 [2; 3]*	2 [1,5; 4,5]	
– дельта	1 [-0,5; 3]	2 [0; 3]	1 [-1; 3]	
2. В-режим:				
– до начала терапии	11,3 [8,5; 15]	12 [7,5; 16]	11 [8,6; 15]	p<0,05
– через 24 нед	9,8 [6; 12,8]**	6,3 [6; 12]***	10 [6,5; 13]*	
– дельта	1,6 [-0,4; 4,7]	4,6 [1,5; 7]	1,3 [-1; 2,7]	

Примечание. Достоверность различий внутри группы: *– p<0,05, **– p 0,005, ***– p<0,005, тест Уилкоксона.

палительной активности не коррелировали с прогрессированием рентгенологических изменений.

У пациентов (n=15) с отрицательной динамикой по общему счету SHS его увеличение коррелировало только с васкуляризацией синовию по данным ЭД ($r=0,669$; $p<0,01$). Наличие после 6 мес лечения умеренного или значимого синовита по данным ЭД сопровождалось более выраженным прогрессированием рентгенологических изменений, чем при минимальной активности синовита: через 12 мес после начала лечения счет эрозий составлял 31,5 [10; 85] и 7 [0; 22] ($p<0,05$), а общий счет SHS – 117,5 [57,5; 185] и 65,5 [25; 98] ($p<0,005$) соответственно. Другие изучаемые параметры (СОЭ, СРБ, РФ, АЦЦП, DAS28) не коррелировали с показателями доплеровского картирования.

Обсуждение

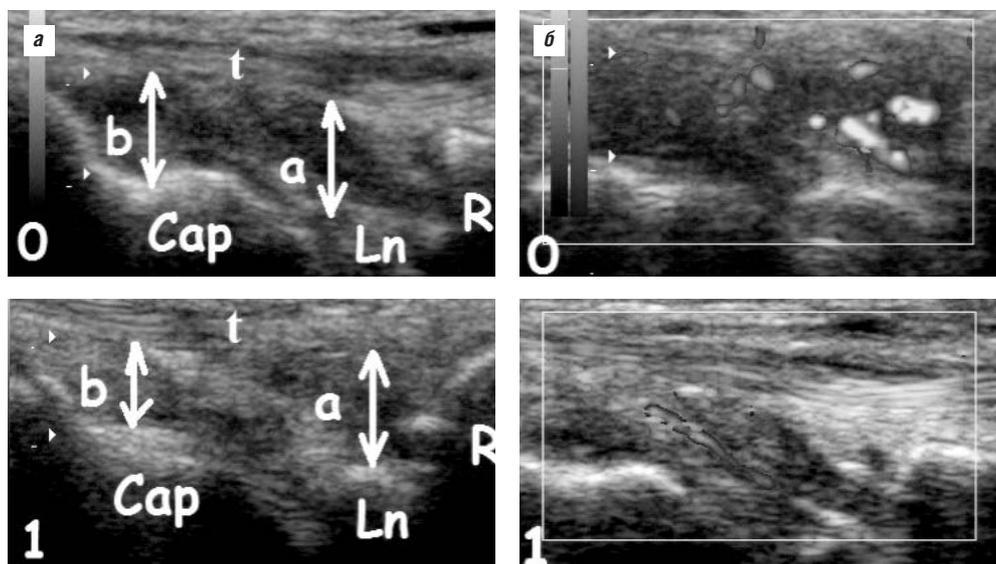
В настоящее время получены данные, доказывающие важную роль сонографии как мощного диагностического инструмента, позволяющего оценить влияние лекарственных препаратов на субстрат патологического процесса при РА [31, 32]. В этом контексте особое значение придается ЭД, который позволяет дифференцировать активное вос-

паление от фиброзных изменений в тканях и оценить его динамику на фоне проводимой терапии.

В нашей работе УЗИ убедительно продемонстрировало регресс синовита суставов запястий под влиянием ТЦЗ у пациентов с РА в режиме «серой» шкалы в обеих группах, а по данным ЭД – только у пациентов с длительностью болезни <2 лет. Полученные результаты согласуются с зарубежными данными, указывающими на более значимую динамику ультразвуковых признаков синовита (В-режим и ЭД) в ранней стадии РА [33].

Следует отметить, что существенное снижение воспалительной активности на фоне ГИБП при РРА подтверждает необходимость «подключения» агрессивной терапии уже в дебюте болезни как с целью быстрого подавления активного синовита и замедления (предотвращения) прогрессирования деструкции суставов, так и для сохранения функции суставов и хорошего качества жизни пациентов.

Плохой ответ на терапию у больных ДтРА по данным «серой» шкалы отчасти может быть обусловлен многолетней пролиферацией синовиального паннуса, которая не уменьшается на фоне проводимого лечения. Представляется очевидным, что В-модальная сонография не



Сонограммы суставов запястий у пациента с РРА. *a* – «серая» шкала, *б* – режим ЭД; 0 – до начала терапии ТЦЗ, 1 – после 6 мес лечения; *a* – лучезапястный сустав; *b* – межзапястный сустав; *R* – головка лучевой кости; *Ln* – полулунная кость; *Cap* – головчатая кость; *t* – сухожилия общего разгибателя пальцев

способна достоверно отразить истинную воспалительную активность в развернутой стадии РА и, скорее всего, не может быть рекомендована для мониторинга эффективности лечения у данного контингента пациентов. Признаки стойкого синовита, которые наблюдаются у больных ДтРА в режиме ЭД, по всей вероятности, обусловлены остаточным минимальным воспалительным процессом, не диагностируемым стандартными методами оценки активности болезни.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямые связи между степенью васкуляризации синовии суставов запястий, серопозитивностью по РФ, индексом DAS28, с одной стороны, и показателями рентгенологического прогрессирования к 12 мес наблюдения — с другой.

Наши результаты схожи с данными других авторов. В крупном исследовании E. Naredo и соавт. [33], включавшем 278 пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), было установлено, что признаки синовита по данным ЭД, а также РФ, СРБ и СОЭ являются предикторами рентгенологического прогрессирования к 12 мес наблюдения. Ранее этими авторами также была отмечена четкая связь гиперваскуляризации синовии на 6-м месяце наблюдения с годовой динамикой деструктивного процесса у пациентов с РРА на фоне терапии стандартными БПВП [34].

В работе J. Fukae и соавт. [14] показано, что регресс синовита мелких суставов кистей (более чем на 70%) на 8-й неделе терапии ГИБП (адалимумаб и ТЦЗ) приводит к достоверному подавлению рентгенологического прогрессирования к 6-му месяцу наблюдения, в то время как персистирующее синовит способствует дальнейшему структурному повреждению суставов.

Более того, J. Fukae и соавт. [35] также продемонстрировали, что исходные количественные показатели синовиальной васкуляризации одного пястно-фалангового сустава в ранней стадии РА значимо коррелируют с динамикой деструктивного процесса в суставах к 20-й неделе наблюдения.

Полученные нами данные о четкой ассоциации годового прироста структурных изменений суставов с наличием синовита умеренной или значимой степени выраженности по данным ЭД близки к результатам других работ [36]. У пациентов, получающих адалимумаб с метотрексатом, прогрессирование эрозивных изменений суставов ассоциировалось с более высокими показателями активности синовита по данным УЗИ и наличием признаков отека костного мозга на МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;296.
2. Hau M., Schultz H., Tony H.-P. et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthr Rheum* 1999;42:2303–8.
3. Pap T., Distler O. Linking angiogenesis to bone of destruction in arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:1346–8.
4. Koch A.E. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:951–62.
5. Naredo E., Bonilla G., Gamero F. et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375–81.
6. Puolakka K., Kautiainen H., Mottonen T. et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of the work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthr Rheum* 2004;50:55–62.
7. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2009;302 с.
8. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Науч-практич ревматол* 2010;2:30–6.

9. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2008;1:5–16.
10. Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 1999;42:1232–45.
11. Ejbjerg B.J., Vestergaard A., Jacobsen S. et al. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthr Rheum* 2005;52:2300–6.
12. Szkudlarek M., Narvestad E., Klarlund M. et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthr Rheum* 2004;50:2103–12.
13. Jimenez-Boj E., Nobauer-Huhmann I., Hanslik-Schnabel B. et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:1118–24.
14. Fukae J., Isobe M., Kitano A. et al. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: potential utility of power Doppler sonography in clinical practice. *Arthr Care Res* 2011;63:1247–53.
15. Conaghan P., Emery P., Ostergaard M. et al. Assessment by of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1968–74.
16. Cheung P.P., Dougados M., Gossec L. Reliability of ultrasonography to detect synovitis in rheumatoid arthritis: a systematic literature review of 35 studies (1, 415 patients). *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:323–34.
17. Newman J.S., Laing T.J., McCarthy C.J. et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. *Radiology* 1996;198:582–4.
18. Hau M., Kneitz C., Tony H.P. et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 2002;61:55–8.
19. Naredo E., Rodriguez M., Campos C. et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2008;59:515–22.
20. Filippucci E., Iagnocco A., Salaffi F. et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1433–7.
21. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside. *Nat Clin Prac Rheumatol* 2006;11:619–26.
22. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемы) при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил.):18–27.
23. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
24. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2011;4:11–6.
25. Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z. et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthr Rheum* 2006;54:3761–73.
26. Bresnihan B., Kane D. Sonography and subclinical synovitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:33–4.
27. Prevoo M.L.L., van Hoff M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. *Arthr Rheum* 1995;38:44–52.
28. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261–3.
29. Wakefield R., Balint P., Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.
30. Scheel A.K., Hermann K.-G.A., Kahler E. et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:733–43.
31. Kamishima T., Tanimura K., Shimizu M. et al. Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger. *Skeletal Radiol* 2011;40:745–55.
32. Hama M., Uehara T., Takase K. et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int* 2012;32:1327–33.
33. Naredo E., Möller I., Cruz A. et al. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:2248–56.
34. Naredo E., Collado P., Cruz A. et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2007;57:116–24.
35. Fukae J., Kon Y., Henmi M. et al. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthr Care Res* 2010;62:657–63.
36. Dohn U., Ejbjerg B., Boonen A. et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:252–8.
37. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:1107–16.
38. Kume K., Amano K., Yamada S. et al. Very early improvements at the wrist and hand assessed by power Doppler sonography predict later favorable responses in Tocilizumab-treated RA patients. *Arthr Care Res* 2011;63:1477–81.
39. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
40. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию. *Эффект фармакотер* 2011;1:12–7.