

Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом

Алексеева О.Г.¹, Северинова М.В.¹, Смирнов А.В.¹, Демидова Н.В.¹, Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Глухова С.И.¹, Волков А.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Александр Витальевич Волков; sandyvkl@yahoo.com

Contact: Aleksandr Volkov; sandyvkl@yahoo.com

Поступила 06.04.16

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание, протекающее по типу эрозивного полиартрита, приводящее к деструктивным изменениям и нарушению функции суставов.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между ультразвуковыми признаками активного воспаления и деструкции суставов по данным рентгенографии у пациентов с РА, которым проводилась терапия согласно концепции «Лечение до достижения цели», а также изучение возможности использования ультразвукового исследования (УЗИ) суставов для прогнозирования развития деструктивных изменений.

Материал и методы. В исследование включен 81 больной РА (возраст 56 [46; 62] лет), наблюдавшийся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармако-терапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование Метотрекса и биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата была назначена подкожная форма метотрексата (Методжент, MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой ее эскалацией до 20–25 мг/нед. В дальнейшем к терапии при необходимости присоединялись генно-инженерные препараты. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем после 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Эффективность терапии оценивали с использованием критериев EULAR, индексов активности DAS28, CDAI и SDAI. УЗИ 8 суставных зон кистей и стоп (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях наблюдения. Проводилась полуколичественная оценка в режиме серой шкалы (СШ) и энергетического доплера (ЭД). Рентгенологическое обследование осуществлялось перед началом и на 48-й неделе терапии. Для оценки рентгенологических изменений использовали метод Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты и обсуждение. Выраженность воспаления по данным ЭД в группе больных с рентгенологическим прогрессированием была достоверно выше на 48-й неделе наблюдения, при этом медиана счета ЭД при отсутствии прогрессирования составила 0. В группе пациентов с сохраняющимся активным синовитом к 48-й неделе рентгенологическое прогрессирование встречалось достоверно чаще, чем в группе с отсутствием воспаления [отношение шансов (ОШ) 4,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–18,9; $p=0,018$]. Нулевое значение счета ЭД на 48-й неделе терапии (полное отсутствие васкуляризации в исследуемых суставах) имело удовлетворительные чувствительность — 77% и специфичность — 59% (площадь под кривой — 0,698; $p<0,024$; 95% ДИ 0,544–0,852).

При проведении многофакторного анализа значимыми предикторами прогрессирования эрозивных изменений суставов к 48-й неделе терапии оказались показатели УЗИ по СШ после 24 нед терапии (ОШ=0,15; 95% ДИ 0,023–0,207; $p=0,015$). В то же время счет ЭД после 24 нед терапии не позволял прогнозировать развитие деструкции (ОШ=0,104; 95% ДИ от -0,043 до 0,251; $p=0,16$). Клинические индексы активности, а также исходные показатели ЭД и СШ не имели достоверной прогностической ценности.

Заключение. Мы обнаружили достоверную связь рентгенологического прогрессирования с наличием активного синовита по данным ЭД на 48-й неделе терапии, однако нами не было получено убедительных доказательств прогностической значимости исходных ультразвуковых признаков воспаления.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ультразвуковое исследование суставов; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Алексеева О.Г., Северинова М.В., Смирнов А.В. и др. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):304–311.

ASSOCIATION BETWEEN ULTRASOUND SIGNS OF JOINT INFLAMMATION AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Alekseeva O.G.¹, Severinova M.V.¹, Smirnov A.V.¹, Demidova N.V.¹, Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Glukhova S.I.¹, Volkov A.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease causing joint destructive changes and disability.

Objective: to investigate the association between the ultrasound signs of active inflammation and destruction of the joints, as evidenced by radiography, in RA patients treated with a treat-to-target strategy and to study whether ultrasound study (USS) of the joints can be used to predict the occurrence of their destructive changes.

Subjects and methods. The investigation included 81 patients (medium age 56 [46; 62] years) with RA, who had been followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology within the first Russian strategic study of pharmacotherapy for RA — REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis). In all the patients, methotrexate (Metoject, MEDAS, Germany) as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected at an initial dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. Then the

therapy was added by biologicals as the need arose. Clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before and then after 12, 24, 36, and 48 weeks. Efficacy was assessed using the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria, CDAI, and SDAI. USS of eight articular areas (the wrist, second and third metacarpophalangeal, second and third proximal interphalangeal, second and fifth metatarsophalangeal joints) in the hand and foot of the clinically dominant side was carried out in all the patients before treatment and then after 12, 24, 36, and 48 weeks. Semiquantitative gray-scale (GS) assessment and power Doppler (PD) were performed. Radiographic examination was done before and after 48 weeks of therapy. The Sharp method modified by van der Heijde was employed to estimate X-ray changes.

Results and discussion. In the group of patients with radiographic progression, the activity of inflammation, as evidenced by PD USS, was significantly higher at 48 weeks of the follow-up; at the same time, the median PD score was 0 in the absence of progression. At 48 weeks, radiographic progression was significantly more common in the group of patients with persistently active synovitis than in the group without inflammation (odds ratio (OR) 4.76; 95% confidence interval (CI) 1.2–18.9; $p = 0.018$). At 48 weeks of therapy, the PD score of 0 (complete lack of vascularization in the study joints) had satisfactory sensitivity (77%) and satisfactory specificity (59%) (the area under the curve was 0.698; $p < 0.024$; 95% CI 0.544–0.852). Multivariate analysis showed that GS USS scores after 24 weeks of therapy proved to be significant predictors of progressive erosive joint changes at 48 weeks of therapy (OR = 0.15; 95% CI, 0.023–0.207; $p = 0.015$). At the same time, the PD score following 24 weeks of therapy could not predict joint destruction (OR = 0.104; 95% CI, -0.043 to 0.251; $p = 0.16$). Clinical disease activity indices and baseline PD and GS scores were of no significant prognostic value.

Conclusion. We found a significant association of radiographic progression with active synovitis, as evidenced by PD USS at 48 weeks of therapy; however, we did not obtain any convincing evidence for the prognostic value of the baseline ultrasound signs of inflammation.

Key words: rheumatoid arthritis; joint ultrasound study; radiographic progression.

For reference: Alekseeva OG, Severinova MV, Smirnov AV, et al. Association between ultrasound signs of joint inflammation and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):304–311 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-304-311>

За последнее десятилетие достижение клинической ремиссии или низкой активности ревматоидного артрита (РА) стало возможным благодаря раннему назначению базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и внедрению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1].

Максимально раннее назначение эффективной терапии может существенно улучшить отдаленный прогноз заболевания [2, 3]. Использование современной стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) также способствует повышению эффективности проводимой терапии [1].

Хотя рентгенография суставов кистей и стоп считается «золотым стандартом» для визуализации структурных изменений при РА, ее чувствительность в оценке ранних проявлений артрита не достаточна [4], а применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей выявлять изменения суставов на ранней стадии РА, ограничено в связи с большей трудоемкостью и стоимостью методики.

В настоящее время широко применяются клинко-лабораторные индексы оценки активности заболевания, такие как DAS28, SDAI, CDAI [5]. Однако состояние ремиссии, зафиксированное по индексам активности РА, не всегда эквивалентно полному отсутствию воспаления. Проведенные исследования показывают, что использование данных индексов не всегда позволяет достоверно определить активность заболевания [6–8].

Для ранней диагностики РА, помимо современных критериев, предлагается использовать инструментальные методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [9].

Известно, что структурное повреждение суставных поверхностей у пациентов с РА может прогрессировать даже при наличии клинической ремиссии. При этом у больных с прогрессирующей деструкцией при УЗИ выявляется персистирующее (субклиническое) воспаление [10, 11].

Этот факт имеет принципиальное значение для выбора терапевтической тактики, в частности, при определении длительности применения ГИБП и возможности их отмены у пациентов с низкой активностью заболевания.

На данный момент остается нерешенным вопрос, в какой период течения болезни можно снижать дозы

препаратов, и наоборот, когда считать терапию неэффективной. С этой целью изучается возможность использования методов инструментальной диагностики (рентгенографии и УЗИ суставов) для прогнозирования течения заболевания.

Настоящее исследование было предпринято для изучения взаимосвязи между ультразвуковыми признаками активного воспаления и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенографии у пациентов с РА, которым проводилась терапия согласно концепции «Лечение до достижения цели», а также оценки возможности использования УЗИ для прогнозирования развития деструктивных изменений.

Материал и методы

В исследование включены больные РА, наблюдавшие в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА – РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [12]. Детальный план исследования подробно обсуждался в наших предыдущих публикациях [13–15]. Клинко-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обследован 81 больной РА; медиана возраста составила 56,0 [46,0; 62,0] года, а длительность заболевания – 6 [3; 11] мес. У 13 пациентов длительностью РА была >12 мес.

Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма метотрексата (МТ) – Методжект (MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой ее эскалацией до 20–25 мг/нед. Через 3 мес у пациентов с сохраняющейся активностью к терапии МТ присоединяли ГИБП: в большинстве случаев – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО α), реже – ингибитор костимуляции Т-клеток абатацепт. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем после 12, 24 и 48 нед лечения. Иммунологические исследования проводили до назначения терапии, а затем через 12, 24, 36 и 48 нед от начала наблюдения. Для оценки эффективности терапии использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR) [16], индексы активности

DAS28, CDAI и SDAI [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч), сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы — 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл).

УЗИ семи суставных зон кистей и стоп (запястья, II и III пястно-фаланговых, II и III проксимальных межфаланговых, II и V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультисекторного линейного датчика (10–18 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 СШ (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [18, 19]. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовии, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. УЗИ проводили всем пациентам перед назначением лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала наблюдения.

Рентгенологическое обследование осуществляли до, а также через 48 нед после начала терапии. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался метод Sharp в модификации van der Heijde (1989) [20, 21].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для выявления параметров, влияющих на прогноз, был проведен многофакторный анализ. Чувствительность и специфичность оценивали с помощью ROC-анализа. При построении характеристических кривых выявляли точки разделения, рассчитывали площадь под кривой и уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов на момент включения в исследование имели высокую активность: медиана DAS28 составила 5,66 [4,79; 6,32], SDAI — 30,67 [19,63; 41,96], CDAI — 28,3 [18,7; 36]. Медианы СОЭ и уровня СРБ составили 33 [13; 52] мм/ч и 19,2 [5; 38,8] мг/л соответственно. У 65 (80%) пациентов на момент включения в исследование имелся активный синовит по данным ЭД, при сканировании в режиме СШ признаки синовита выявлены у 64 (79%) больных.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось клиническое улучшение. К 48-й неделе медианы DAS28, SDAI, CDAI снизились до 3,06 [2,2; 4,21], 6,65 [2,09; 15,1] и 5,85 [2; 13] соответственно, а уровни СОЭ и СРБ — до 14 [8; 28] мм/ч и 2,8 [0,95; 7,35] мг/л соответственно (табл. 2).

По данным количественной оценки рентгенологических изменений, счет СШ, счет эрозий и ОСШ за время наблюдения существенно не менялись. Медианы этих показателей до и после лечения составили соответственно 50 [27; 72], 1 [0; 3], 53 [27; 78] и 51 [29; 72], 1 [0; 4], 53 [30; 78]. Только у 13 больных РА выявлено рентгенологическое прогрессирование. В этой группе сумма эрозий увеличилась с 2 [1; 5] до 5 [4; 9], счет СШ — с 66 [27; 74] до 69 [51; 74] и ОСШ — с 71 [27; 82] до 76 [53; 86].

К 48-й неделе терапии у 52 (64%) больных отмечалась клиническая ремиссия по DAS28, у 56 (69%) — по SDAI и у 56 (69%) — по CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам УЗИ. Так, счет синовита по СШ снизился с 7 [5; 9] до 4 [2; 8], а по ЭД — с 2 [1; 5] до 0 [0; 2] (см. табл. 2).

К 48-й неделе терапии признаки ультразвуковой ремиссии (отсутствие признаков воспаления по ЭД и СШ в исследуемых суставах) выявлены у 12 (15%) больных. У 7 (9%) из них имелась клиническая ремиссия по DAS28, у 7 (9%) — по SDAI и у 7 (9%) — по CDAI, у остальных 5 пациентов отмечалась низкая активность заболевания. Признаки активного синовита по данным ЭД к 48-й неделе сохранялись у 37 (46%) пациентов.

При анализе взаимосвязей клинических индексов и инструментальных данных была выявлена слабая корреляционная связь между индексом DAS28 на 12-й неделе от начала терапии и динамикой рентгенологических изменений за год наблюдения ($r=0,23$; $p=0,045$). Такая связь с прогрессированием деструкции суставов отмечалась для ЧБС ($r=0,26$; $p=0,027$).

Значение DAS28 на 36-й неделе терапии положительно коррелировало с рентгенологическим прогрессированием ($r=0,34$; $p=0,003$). Была обнаружена слабая корреляционная связь счета ЭД с развитием деструкции на 48-й неделе терапии ($r=0,27$; $p=0,0013$; табл. 3).

Не было обнаружено связи на всех этапах наблюдения значений индексов SDAI и CDAI, а также данных по

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Возраст, годы	56,0 [46,0; 62,0]
Длительность заболевания, мес	6 [3; 11]
ЧПС	8 [5; 12]
ЧБС	11 [5; 17]
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]
SDAI	30,67 [19,63; 41,96]
CDAI	28,3 [18,7; 36]
СОЭ, мм/ч	33 [13; 52]
Уровень СРБ, мг/л	19,2 [5,0; 38,8]
Счет СШ	7,0 [5,0; 9,0]
Счет ЭД	2 [1,0; 5,0]

Примечание. ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов, СШ — «серая» шкала, ЭД — энергетический доплер.

Таблица 2 Изменение клинических, ультразвуковых и иммунологических параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]	4,08 [3,22; 5,5]	3,38 [2,69; 4,29]	3,04 [2,1; 4,0]	3,06 [2,2; 4,21]
SDAI	32,48 [20,71; 42,19]	15,2 [7,8; 28,89]	9,6 [3,99; 17,57]	6,86 [2,1; 12,52]	6,65 [2,09; 15,1]
CDAI	28,3 [18,7; 36]	13,5 [7,6; 27,4]	9 [3,7; 17]	6,0 [2,0; 12,2]	5,85 [2,0; 13,0]
ЧБС	11 [5; 17]	4 [2; 11]	2 [1; 7]	2 [0; 4]	2 [0; 4]
ЧПС	8 [5; 12]	3 [1; 7]	1,5 [1; 3]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
СОЗ, мм/ч	33 [13; 52]	13,5 [2; 27]	12 [0; 26]	13 [0; 28]	13 [2,5; 28]
СРБ, мг/л	19,2 [5,0; 38,8]	3,35 [0,1; 9,45]	1,6 [0; 4,8]	1,7 [0; 6,75]	2,35 [0; 7,2]
Счет СШ	7 [5; 9]	6 [2; 8]	4 [2; 8]	4 [2; 6]	4 [2; 8]
Счет ЭД	2 [1; 5]	2 [0; 4]	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0 [0; 2]
Счет эрозий	1 [0; 3]				1 [0; 4]
Счет ССЩ	50 [27; 72]				51 [29; 72],
ОСШ	53 [27; 78]				53 [30; 78]

Примечание. ОСШ – общий счет Шарпа. ССЩ – сужение суставной щели.

СШ. Также связь с деструкцией не прослеживалась для показателей ЭД от начала терапии до 36-й недели наблюдения.

Нами был проведен анализ взаимосвязи деструктивных изменений и ультразвуковых проявлений в зависимости от длительности болезни у пациентов с ранним и длительно текущим РА. Результаты в этих группах были схожие.

За время наблюдения прогрессирование деструктивных изменений суставов по данным рентгенографии было зафиксировано у 13 (16%) больных. У 68 (84%) пациентов рентгенологическая картина существенно не менялась (табл. 4).

На 12-й и 36-й неделях наблюдения эти группы различались по DAS28, на 12-й неделе – по ЧБС. Значения этих показателей в указанное время коррелировали с развитием деструкции суставов по данным рентгенографии. По другим клиническим индексам активности группы не различались. Необходимо отметить, что к концу наблюдения эти группы различались только по счету ЭД. Различий показателей СШ, клинических индексов, а также лабораторных маркеров обнаружено не было (см. табл. 4). В группе с рентгенологическим прогрессированием к 48-й неделе 4 (31%) больных имели клиническую ремиссию по DAS28, 4 – по SDAI, 4 – по CDAI, а в группе без прогрессирования – 21 (31%), 18 (26%) и 18 (26%) пациентов соответственно.

На 48-й неделе выраженность воспаления по ЭД у больных с рентгенологическим прогрессированием была достоверно выше, чем без него, причем медиана ЭД при отсутствии прогрессирования составила 0 (см. табл. 4). В группе пациентов с сохраняющимся активным синови-

том к 48-й неделе терапии пациентов с рентгенологическим прогрессированием было достоверно больше, чем в группе с отсутствием воспаления по ЭД [отношение шансов (ОШ) – 4,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–18,9; $p=0,018$] (рис. 1).

При проведении ROC-анализа также было подтверждено, что полное отсутствие активного синовита по ЭД к 48-й неделе лечения достоверно ассоциировалось с отсутствием рентгенологического прогрессирования. Нулевое значение ЭД на 48-й неделе терапии (полное отсутствие васкуляризации в исследуемых суставах) имело удовлетворительные чувствительность – 77% и специфичность – 59% (площадь под кривой – 0,698; $p<0,024$; 95% ДИ 0,544 – 0,852; рис. 2).

При проведении многофакторного анализа значимым предиктором прогрессирования эрозивных изменений суставов к 48-й неделе терапии оказался счет СШ после 24 нед терапии (ОШ=0,15; 95% ДИ 0,023–0,207; $p=0,015$). В то же время счет ЭД после 24 нед терапии не позволял прогнозировать развитие деструкции (ОШ=0,104; 95% ДИ от -0,043 до 0,251; $p=0,16$). Клинические индексы активности, а также исходные показатели ЭД и СШ также не имели достоверной прогностической ценности.

Обсуждение

Помимо выраженности воспаления (активности), большое значение для оценки эффективности терапии РА имеет прогрессирование деструкции. «Золотой стандарт» обнаружения деструктивных изменений – рентгенография – имеет ограничения в связи с невозможностью часто-го использования. Поэтому продолжается поиск маркеров

Таблица 3 Коэффициент корреляции клинических индексов активности РА и ультразвуковых признаков воспаления с динамикой рентгенологических изменений

Срок обследования	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЗ	ЭД	СШ
До терапии	0,03 ($p=0,79$)	0,007 ($p=0,95$)	0,007 ($p=0,95$)	0,09 ($p=0,44$)	0,013 ($p=0,91$)	-0,023 ($p=0,96$)	0,14 ($p=0,19$)	-0,1 ($p=0,4$)	-0,12 ($p=0,31$)
12-я неделя	0,23 ($p=0,045$)	0,13 ($p=0,28$)	0,11 ($p=0,36$)	0,26 ($p=0,027$)	0,22 ($p=0,062$)	0,13 ($p=0,26$)	0,08 ($p=0,51$)	0,03 ($p=0,78$)	0,02 ($p=0,87$)
24-я неделя	0,062 ($p=0,59$)	0,07 ($p=0,51$)	0,07 ($p=0,55$)	0,05 ($p=0,66$)	-0,02 ($p=0,86$)	0,24 ($p=0,04$)	0,13 ($p=0,27$)	0,11 ($p=0,35$)	0,14 ($p=0,24$)
36-я неделя	0,34 ($p=0,003$)	0,16 ($p=0,18$)	0,2 ($p=0,08$)	0,25 ($p=0,034$)	-0,16 ($p=0,18$)	0,14 ($p=0,23$)	0,28 ($p=0,018$)	0,11 ($p=0,36$)	0,16 ($p=0,19$)
48-я неделя	-0,007 ($p=0,95$)	-0,034 ($p=0,77$)	-0,03 ($p=0,78$)	0,06 ($p=0,62$)	-0,06 ($p=0,61$)	0,06 ($p=0,63$)	0,01 ($p=0,92$)	0,27 ($p=0,013$)	0,06 ($p=0,58$)

и предикторов деструктивных изменений суставов больных РА (результаты основных исследований кратко обобщены в табл. 5).

Р.С. Taylor и соавт. [11] сравнивали группы пациентов, получающих активную терапию и плацебо. При этом стойкие взаимосвязи и прогностическая роль УЗИ выявлены только в группе пациентов, получавших плацебо, в то время как на фоне лекарственной терапии подобных закономерностей не обнаружено.

В то же время E. Naredo и соавт. [22], оценивая группу пациентов с ранним РА, получающих БПВП и ингибиторы ФНО α , обнаружили взаимосвязь показателей ЭД с ОСШ к 12 мес терапии. Как и в нашем исследовании, взаимосвязь прогрессирования деструкции с ультразвуковыми параметрами активного воспаления выявлена при длительном (годовом) наблюдении, однако авторы не смогли подтвердить возможность использования УЗИ для прогнозирования развития структурных изменений, что может быть обусловлено малым числом больных, имевших отрицательную рентгенологическую динамику.

Прогрессирование рентгенологических изменений происходит даже на стадии клинической ремиссии, что

было продемонстрировано в работе А.К. Brown и соавт. [23]. Отмечено, что ультразвуковые признаки воспаления (выявляемые с помощью ЭД), которые сохраняются у части пациентов, были предикторами этих изменений. Схожие взаимосвязи выявлены и в работе V. Foltz и соавт. [24]. Мы не наблюдали различий индексов активности к 48-й неделе наблюдения в группах больных в зависимости от наличия рентгенологического прогрессирования, что также может свидетельствовать об отсутствии связи ремиссии или низкой активности РА с увеличением ОСШ. Медиана значений индекса DAS28 у больных этих двух групп составила 3,1 и 3,2, что в целом соответствует низкой активности, при этом число пациентов с ремиссией по индексам в этих группах не различалось. Интересно, что в небольшой группе пациентов с так называемой ультразвуковой ремиссией, т. е. отсутствием воспаления по данным СШ и ЭД и нарастания счета эрозий, имелись пациенты как с ремиссией по клиническим индексам, так и с низкой активностью заболевания.

В работе К. Ikeda и соавт. [25] прослеживаются аналогичные тенденции. У 21 (36,8%) пациента выявлено рентгенологическое прогрессирование за период наблюдения. При этом у пациентов, получающих МТ, счет ЭД

Таблица 4 Клинико-иммунологические различия в группах больных с рентгенологическим прогрессированием и без него к 48-й неделе терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Срок обследования, показатели	Группа 1 (без рентгенологического прогрессирования; n=68)	Группа 2 (с рентгенологическим прогрессированием; n=13)	p
Исходно:			
СШ	7,5 [4; 10]	6,0 [5,0; 8,0]	0,31
ЭД	2,5 [1; 6]	2,0 [1,0; 4,0]	0,4
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]	5,63 [4,72; 6,31]	0,79
SDAI	30,02 [19,63; 41,7]	31,13 [20,62; 45,3]	0,95
CDAI	28,3 [18,7; 35,0]	27,75 [20,5; 41,9]	0,95
СОЭ, мм/ч	31,0 [12,5; 50,5]	50,0 [19,0; 60,0]	0,19
СРБ, мг/л	19,6 [5,0; 38,9]	13,5 [1,8; 26,9]	0,96
ЧБС	10,5 [5,0; 17,0]	11,0 [9,0; 17,0]	0,44
ЧПС	8,0 [5,0; 12,0]	6,0 [6,0; 14,0]	0,91
12 нед:			
СШ	6 [3; 8]	5,5 [3,0; 8,5]	0,87
ЭД	2 [0; 4]	2,0 [1,0; 3,0]	0,78
DAS28	4,03 [3,1; 4,89]	5,59 [3,8; 5,85]	0,045
SDAI	14,67 [7,12; 27,28]	24,9 [10,26; 32,44]	0,28
CDAI	12,5 [7,0; 27,0]	23,0 [10,0; 27,8]	0,36
СОЭ, мм/ч	16,0 [7,0; 30,0]	19,0 [9; 40,0]	0,51
СРБ, мг/л	3,9 [0,8; 10,9]	5,3 [2,6; 15,1]	0,26
ЧБС	4,0 [1,0; 10,0]	11,0 [4,0; 13,0]	0,027
ЧПС	2,5 [1,1; 5,5]	7,0 [2,0; 15,0]	0,062
24 нед:			
СШ	4 [2; 8]	5,0 [3,5; 9,5]	0,24
ЭД	1 [0; 3]	2,0 [0; 4,0]	0,35
DAS28	3,31 [2,59; 4,3]	3,8 [2,85; 4,03]	0,59
SDAI	8,73 [3,99; 15,01]	10,52 [7,03; 18,51]	0,51
CDAI	8,5 [3,7; 14,6]	10,15 [7,0; 17,1]	0,55
СОЭ, мм/ч	13,5 [7,0; 27,0]	26,0 [12,0; 30,0]	0,27
СРБ, мг/л	1,8 [0,4; 4,7]	6,0 [2,7; 10,0]	0,04
ЧБС	2,0 [1,0; 6,5]	3,0 [1,0; 7,0]	0,66
ЧПС	1,0 [1,0; 3,0]	2,0 [0; 3,5]	0,86
36 нед:			
СШ	4 [2; 6]	5,5 [3,5; 7,5]	0,19
ЭД	0 [0; 2]	1,0 [0; 2,0]	0,36
DAS28	2,77 [1,93; 3,87]	4,56 [3,19; 5,48]	0,003
SDAI	6,57 [1,99; 10,95]	13,22 [5,05; 20,5]	0,18
CDAI	5,9 [1,77; 11,0]	11,5 [5,0; 17,0]	0,08
СОЭ, мм/ч	14,0 [3,5; 28,0]	30,0 [28,0; 60,0]	0,018

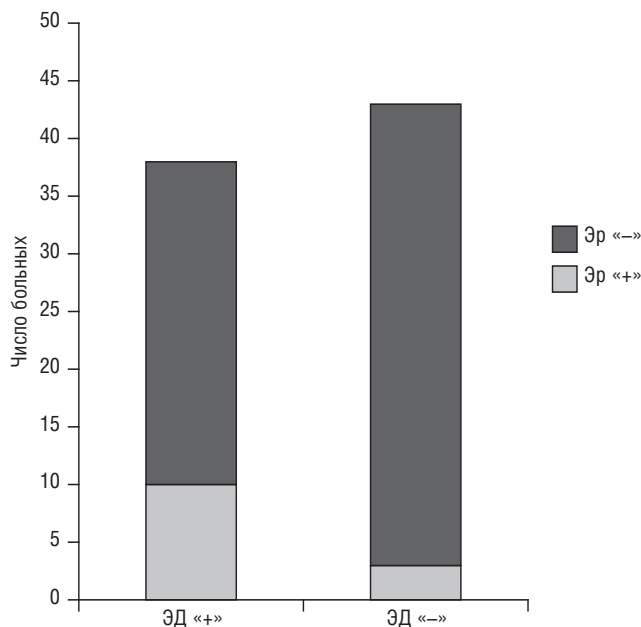


Рис. 1. Преобладание эрозивных изменений (Эр) в группе пациентов с сохраняющимся «активным» синовитом к 48-й неделе терапии

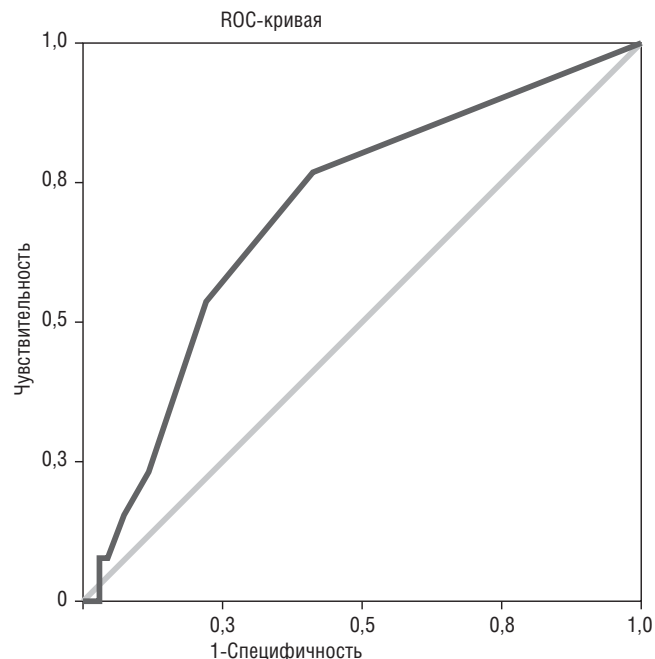


Рис. 2. Взаимосвязь счета ЭД и рентгенологического прогрессирования на 48-й неделе терапии.

коррелировал с динамикой ОСШ при отсутствии взаимосвязи с клиническими индексами. Интересно, что подобных закономерностей в группах пациентов, получающих ингибиторы ФНО α и тоцилизумаб, обнаружено не было.

Следует отметить, что вышеперечисленные работы включали пациентов с ранним РА, что, вероятно, повлия-

ло на результаты. По всей видимости, характерные для недавно заболевших пациентов процессы неоангиогенеза синовиальной оболочки суставов кистей и стоп обуславливают более выраженную гиперваскуляризацию, обнаруживаемую при ЭД. М. Dougados и соавт. [26] при обследовании 59 пациентов с длительно текущим РА наблюдали прогрессирование рентгенологических изменений суставов у па-

Таблица 5 Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА: данные литературы

Автор (год) [источник]	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			взаимосвязь признаков	прогностическое значение
Taylor P.C. и соавт. (2004) [11]	24 с PPA	12 мес	СШ и ЭД с ОСШ: $r=0,69$; $p=0,02$ и $r=0,78$; $p=0,005$ соответственно	—
Naredo E. и соавт. (2007) [22]	42 с PPA	12 мес	ЭД с ОСШ: $r=0,59-0,66$; $p<0,001$	—
Brown A. и соавт. (2008) [23]	90 с РА	12 мес	ЭД с ОСШ: $r=0,032$; $p<0,001$	Счет ЭД в рентгенологическом прогрессировании (ОШ=12,21; $p<0,001$)
Fukae J. и соавт. (2013) [32]	31 с РА	50 нед	Длительность ЭД-признаков синовита с динамикой ОСШ	Не выявлено
Foltz V. и соавт. (2012) [24]	85 с РА	1 год	—	Счет ЭД в рентгенологическом прогрессировании (ОШ=1,4; $p<0,001$)
Ikeda K. и соавт. (2013) [25]	69 с РА	24 нед	ОСШ с ЭД: $r=0,357$; $p=0,006$ в общей когорте; ЭД с ОСШ: $r=0,7$; $p=0,0004$ — при лечении МТ	—
Dougados M. и соавт. (2013) [26]	59 с ДтРА	2 года	—	Счет ЭД и СШ после 4 мес терапии в рентгенологическом прогрессировании через 2 года (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,19–6,56; $p=0,019$)
Funck-Brentano T. и соавт. (2013) [28]	127 с PPA	2 года	—	Счет ЭД с появлением эрозий через 1 год (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,01–2,28), через 2 года (ОШ=1,22; 95% ДИ 1,04–1,42). Чувствительность – 80%, специфичность – 60%
Harman H. и соавт. (2015) [33]	68 с PPA	1 год	ОСШ и ЭД на 12-м месяце ($r=0,354$; $p=0,003$)	—
Dale J. и соавт. (2016) [29]	111 с PPA	18 мес	Не выявлена	Не выявлено

Примечание. PPA – ранний РА, ДтРА – длительно текущий РА.

циентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 мес лечения ингибиторами ФНО α , причем наличие признаков воспаления, выявляемых при ЭД, служило предиктором деструкции суставов, однако в этой работе период наблюдения был в два раза больше, чем в нашем исследовании, и составил 24 мес.

Вероятно, для формирования деструктивных изменений требуется довольно продолжительное время. Поэтому длительное наблюдение позволяет более корректно оценить прогностическое значение ЭД. Так, в этом исследовании процент эрозивных изменений был низким (в среднем от 6,6 до 5,9 в разных группах), что может быть связано с длительной терапией БПВП и ГИБП до включения пациентов в исследование. Следует отметить, что после двух лет наблюдения связь активного воспаления по данным ЭД и рентгенологической деструкции теряется, но выявляется прогностическое значение результатов исследования в режиме СШ. Это перекликается с нашими данными, которые показали связь счета СШ и прогрессирования деструкции лишь для 24 нед наблюдения, что, по всей видимости, обусловлено наличием в нашей когорте пациентов с длительно текущим РА (16%). Как известно, у таких больных формируются необратимые пролиферативные изменения синовии, которые могут способствовать развитию деструкции.

Значение УЗИ для выявления персистирующего субклинического воспаления подтверждается отсутствием прогрессирования рентгенологических изменений после отмены ГИБП у пациентов, не имевших признаков активного воспаления по данным УЗИ [27].

Следующим этапом исследований является работа T. Funck-Brentano и соавт. [28], где, помимо взаимосвязи признаков активного воспаления по данным УЗИ с динамикой рентгенологического прогрессирования, была обнаружена возможность идентификации эрозий при УЗИ и показано их значение для прогнозирования деструкции. Наличие эрозий по данным УЗИ до лечения служило предиктором появления деструктивных изменений через год от начала терапии. Необходимо отметить, что, так же как и в работе M. Dougados и соавт. [26], длительность наблюдения составила 24 мес. Подобный анализ в нашей когорте больных не проводился и будет выполнен на следующем этапе исследования, поскольку изучение данной закономерности имеет существенную практическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al, for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 31:S154-7.
- Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:894-8. doi: 10.1002/art.10135
- Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1019-44. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.014
- Anderson J, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res*. 2011;63(11):S14-36. doi: 10.1002/acr.20621
- De Jong P, Hazes J, van Zeben D, et al. Treatment decisions and related costs differ significantly depending on the choice of a disease activity index in RA, according to 1987 and 2010 classification criteria. *Rheumatology*. 2012;51:1269-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes00
- Marks DJ, Holroyd DC, Dimitrov DB, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? *Arthritis Care Res*. 2015;67(6):746-53. doi: 10.1002/acr.22552
- Zhang LY, Xiang X, Tang YJ, et al. Correlation between quantitative results of contrast-enhanced ultrasonography and clinical and laboratory indexes for synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Nov;45(6):1001-4.

Однако не все авторы подтверждают эти результаты. Так, J. Dale и соавт. [29], которые на протяжении 18 мес наблюдали пациентов с впервые установленным диагнозом РА, не смогли обнаружить взаимосвязи ультразвуковых признаков воспаления с рентгенологическим прогрессированием.

Тем не менее наши выводы подтверждаются данными метаанализа, включающего 19 исследований на 1918 пациентах с РА, где показано, что персистирующее воспаление по данным УЗИ суставов у пациентов в клинической ремиссии является предиктором прогрессирования деструкции [30].

Нами ранее проводились исследования по оценке возможности прогнозирования эффективности терапии тоцилизумабом, но в этой работе анализировались только воспалительные изменения в лучезапястных суставах и длительность наблюдения была непродолжительной [31].

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о наличии связи рентгенологического прогрессирования с активным синовитом по данным ЭД, однако нами не было получено убедительных доказательств прогностической значимости исходного уровня воспаления по данным УЗИ (как по СШ, так и по ЭД), что, вероятно всего, обусловлено непродолжительным наблюдением. Проведение более длительного (2 года и более) исследования может способствовать выявлению ранних ультразвуковых маркеров прогрессирования РА. Следует также учитывать, что проводимая медикаментозная терапия может существенно повлиять на прогноз заболевания и, судя по результатам настоящего исследования, вероятность прогрессирования деструкции определяется не столько исходной воспалительной активностью, сколько эффективностью лечения, которая оценивалась с помощью УЗИ суставов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

9. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
10. 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 Nov;65(11):1433-7.
11. Taylor PC, 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. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1107-16. doi: 10.1002/art.20123
12. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muraviev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
13. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
14. Алексеева ОГ, Новиков АА, Северинова МВ и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):485-92 [Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-485-492
15. Алексеева ОГ, Северинова МВ, Демидова НВ и др. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):596-602 [Alekseeva OG, Severinova MV, Demidova NV, et al. Association between clinical manifestations and ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):596-602 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-596-602
16. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
17. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. doi: 10.1186/ar1740
18. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485-7.
19. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:733-43. doi: 10.1002/art.20939
20. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999;26:743-5.
21. Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009 [Smirnov AV. *Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki revmatoidnogo artrita* [Atlas of radiographic diagnosis of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2009].
22. 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. *Arthritis Rheum*. 2007;57:116-24. doi: 10.1002/art.22461
23. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2958-67. doi: 10.1002/art.23945
24. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):67-76. doi: 10.1002/art.33312
25. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1967-76. doi: 10.3899/jrheum.130556. Epub 2013 Nov 1.
26. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet J, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:665-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469
27. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1408-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev006
28. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):896-902. doi: 10.1002/acr.21912
29. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941
30. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53:2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
31. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):38-43 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the efficiency of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound and X-ray data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):38-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1199
32. Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology*. 2013;52:523-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes310
33. Harman H, Tekeoglu I, Takci S, et al. Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1367-74. doi: 10.1007/s10067-015-2926-x. Epub 2015 Apr 2.