

# Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов

Алексеева О.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, KashirskoeShosse, Moscow 115522

#### Контакты:

Ольга Геннадьевна Алексеева;  
[alexeevamma@mail.ru](mailto:alexeevamma@mail.ru)

#### Contact:

Olga Alekseeva;  
[alexeevamma@mail.ru](mailto:alexeevamma@mail.ru)

Поступила 25.08.17



**Алексеева О.Г.** – младший научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, научный руководитель – к.м.н. А.В. Волков

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системными воспалительными изменениями внутренних органов, приводящими к ранней инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. Современные методы визуализации явились новым этапом не только в диагностике заболеваний, но и в оценке течения и прогнозировании исходов. Ультразвуковое исследование суставов при РА на данный момент рассматривается как один из доступных и широко используемых методов инструментального исследования.

В настоящем обзоре зарубежной литературы проводится подробный анализ публикаций, посвященных ультразвуковому исследованию суставов при РА. Их результаты противоречивы и зачастую ставят под сомнение информативность данного метода. Многочисленность оригинальных публикаций свидетельствует о большом интересе ревматологов к этому методу. Приведены существующие на настоящий момент точки зрения на патогенетическую обоснованность, диагностическую значимость и прогностический потенциал использования ультразвука у пациентов с РА. Обсуждаются вопросы методологии диагностической процедуры, необходимости использования энергетического доплеровского картирования, а также современные полуколичественные шкалы оценки выраженности воспаления. Представлены существующие зарубежные рекомендации для использования ультразвука при РА, подтверждающие важность этого метода визуализации.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; энергетический доплер; «серая» шкала; рентгенологическое прогрессирование.

**Для ссылки:** Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92.

## JOINT ULTRASONOGRAPHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PATHOGENETIC RATIONALE, POSSIBLE USE IN DIAGNOSIS, THERAPY EFFICIENCY EVALUATION, AND OUTCOME PREDICTION Alekseeva O.G.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis and systemic inflammatory changes, which lead to early disability and worse quality of life in patients. Current imaging techniques have become a new stage of not only in diagnosing, but also in assessing their course and in predicting outcomes. Joint ultrasonography in RA is now considered to be one of the available and widely used techniques.

This review of literature provides a detailed analysis of publications on joint ultrasonography in RA. Their results are controversial and frequently cast any doubt on the informative value of this technique. The large number of original publications suggests that rheumatologists are taking a great interest in this method. The review gives the current points of view on the pathogenetic rationale, diagnostic value, and prognostic potential of using ultrasound in patients with

RA. It discusses the issues of a methodology for diagnostic procedures, the need of using power Doppler imaging, and current semiquantitative inflammation rating scales. The review presents the existing guidelines for the use of ultrasound in RA, confirming the importance of this imaging technique.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; power Doppler; grayscale; radiographic progression.

**For reference:** Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):82-92 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-82-92>

В последнее десятилетие произошел существенный прогресс в развитии ультразвуковых (УЗ) методов диагностики. Новые технологии, применяемые в современных медицинских приборах, позволяют оценить не только структуру, но и динамические изображения объектов, что обеспечивает возможность получения дополнительной информации, которая может иметь значение для выявления заболеваний на ранних и доклинических стадиях [1, 2]. Основная цель работы состоит в обобщении результатов многочисленных исследований в области УЗ-диагностики при ревматоидном артрите (РА) и определении места данного инструментального метода в мониторинге болезни.

Любая среда, в том числе и ткани организма, препятствует распространению ультразвука, т. е. обладает различным акустическим сопротивлением, величина которого зависит от ее плотности и скорости распространения звуковых волн. Чем выше эти параметры, тем больше акустическое сопротивление. УЗ-метод позволяет оценить расстояние до границы разделения плотностей двух тел, основываясь на времени прохождения волны, отраженной от границы раздела. Современное медицинское УЗ-оборудование разрабатывается таким образом, что функциональные возможности УЗ-аппаратов позволяют использовать их для визуализации органов и тканей на микроскопическом уровне [3]. Это стало возможным благодаря использованию высокочастотных УЗ-датчиков, обеспечивающих более высокое качество изображения, однако следует помнить, что при этом уменьшается глубина исследования. Этот вариант датчиков является оптимальным для исследования мелких суставов кистей и стоп. Двухмерный режим «серой» шкалы (СШ) предоставляет информацию об анатомии и морфологических изменениях в исследуемой области, метод энергетического доплеровского картирования, или энергетический доплер (ЭД), позволяет визуализировать кровотоки в изучаемых структурах. В отличие от цветного доплеровского картирования (ЦДК), передающего скорость и направление кровотока с помощью цветовой гаммы, ЭД использует амплитуду доплеровского сигнала для идентификации движущегося вещества (эритроцитов), что позволяет обнаруживать минимальные скорости потоков в микрососудах синовиальной оболочки [4]. В 2005 г. OMERACT и рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) опубликовали разработанные на основе Консенсуса экспертов определения УЗ-признаков различных вариантов воспалительных процессов в суставах и околосуставных тканях. Существует несколько подходов к изучению активности воспалительных изменений суставов, которые принято разделять на сонографию в В-режиме (или СШ) и ЭД. СШ отражает пролиферацию синовиальной оболочки – гипоехогенное утолщение внутрисуставных тканей, не смещаемых при компрессии датчиком. ЭД, напротив, непосредственно визуализирует кровотоки в воспаленной синовиальной оболочке, утолщение которой определяется по данным СШ [5].

В основе патогенеза РА лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефек-

тов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [6]. Особый интерес представляют «провоспалительные» цитокины – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ6), а также ИЛ1, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23 и др., участвующие в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов. Немаловажную роль в этом процессе играют также факторы неопластического ангиогенеза [7–9]. В табл. 1 представлены основные эффекты цитокинов, участвующих в развитии РА. Провоспалительные цитокины, секретируемые макрофагами (ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ18 и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), играют центральную роль в ангиогенезе при РА как за счет прямого влияния на эндотелиальные клетки, так и опосредованно, стимулируя выработку проангиогенных факторов различными типами клеток синовиальной оболочки [7, 10–13].

Развитие РА сопровождается гипертрофией синовиальной оболочки с активной васкуляризацией. Характерное для хронического воспаления увеличение кровотока в синовиальной оболочке обеспечивается за счет вазодилатации и ангиогенеза [7, 8, 12].

Так, S. Alivernini и соавт. [14] показали различия уровня провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза в синовиальной оболочке у пациентов с РА в ремиссии, при низкой и высокой активности заболевания.

Сходные данные получили и J. Ramirez и соавт. [15] при изучении (в том числе морфологическом и УЗ) пациентов с ремиссией и активной фазой РА. Было обнаружено нарастание лимфоидной инфильтрации, количества тучных клеток и фибробластов, а также проангиогенных факторов в большей степени при активном РА и в меньшей – у пациентов с ремиссией РА, имеющих признаки воспаления по данным УЗ-исследования (УЗИ).

Процессы неопластического ангиогенеза неразрывно связаны с воспалением при РА, и наличие этой связи доказано во многих исследованиях [8–12]. Учитывая ведущую роль этих патогенетических механизмов, проводились работы, посвященные изучению связи провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза [16], с УЗ-признаками, характеризующими состояние синовиальной оболочки при РА (табл. 2).

A. Baillet и соавт. [16] изучали у больных РА связь между концентрацией ИЛ6 до начала терапии, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗИ и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена положительная корреляция между исходным уровнем ИЛ6, числом припухших суставов (ЧПС) и УЗ-признаками воспаления суставов: наличием синовиита по данным ЭД и СШ и выявлением эрозий. Интересно, что концентрация С-реактивного белка (СРБ) коррелировала только с ЧПС. Эти данные позволили сделать вывод, что исходный уровень ИЛ6 является биомаркером синовиита по данным УЗИ, более чувствительным, чем СРБ.

Таблица 1 Цитокины, участвующие в развитии РА

Цитокин	Эффекты
ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$	Активация лейкоцитов, эндотелиальных клеток и синовиальных фибробластов; индуцируют продукцию матрикс-ферментов хондроцитами; активируют остеокласты
ИЛ2	Пролиферация и кооперация Т-, В- и НК-клеток, активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, запуск выработки ИФН $\gamma$
ИЛ4	Индуктор пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Фактор дифференцировки В-клеток
ИЛ5	Дифференцировка и пролиферация эозинофилов и В-лимфоцитов, тормозит продукцию IgE, стимулирует продукцию IgA
ИЛ6	Активирует лейкоциты и остеокласты; участвует в дифференцировке В-лимфоцитов; регулирует липидный обмен, острые фазовые реакции и участвует в развитии анемии хронических заболеваний
ИЛ7	Содействует и поддерживает активацию Т- и НК-клеток, а также Т-клеток памяти; блокировка апоптоза и поддержание родственных взаимодействий Т-клеток-макрофагов
ИЛ8	Инициация ответа острой фазы воспаления, хемоаттрактант и активатор дегрануляции гранулоцитов и Т-лимфоцитов
ИЛ9	Пролиферация Т-клеток
ИЛ10	Ингибитор воспаления и цитокинового каскада, подавляет активность Th1 и синтез ИФН $\gamma$
ИЛ11	Синергист ИЛ3, вводит в клеточный цикл гемопоэтические стволовые клетки, участвует в противоопухолевом иммунитете
ИЛ12	Индукция дифференцировки Th1 препятствует анафилаксии
ИЛ13	Индуктор дифференцировки Th2, переключает В-клетки на синтез реагинов, замедленный синергист ИЛ4, способствует анафилаксии
ИЛ17	Действует синергически для усиления активации синовиальных фибробластов, хондроцитов и остеокластов
ИЛ18	Способствует активации Th1, нейтрофилов и НК-клеток
ИЛ21	Активирует Th17- и В-клетки
ИЛ23	Развитие Th17
ИЛ32	Активирует продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами и способствует дифференцировке остеокластов
ИЛ33	Активирует тучные клетки и нейтрофилы
ФНО $\alpha$	Активирует лейкоциты, эндотелиальные клетки и синовиальные фибробласты, индуцируя продукцию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и ММП; подавление регуляторной Т-клеточной функции; активация остеокластов; резорбция хряща и кости
ИФН $\gamma$	Активатор макрофагов, всех видов цитотоксичности, индуктор экспрессии ГКГС I, II и ICAM-1, способствует презентации антигенов, антагонист ИЛ4 в действии на В-клетки
ТФР $\beta$ , семейство	Подавляет экспрессию рецепторов ИЛ1 и ИЛ6 на лимфоцитах, ингибитор макрофагов, фактор фиброплазии и ангиогенеза, в том числе васкуляризации
МИФ	Ингибитор миграции макрофагов, формирование гранулем
Г-КСФ	Стимулятор пролиферации и дифференцировки и ингибитор апоптоза нейтрофилов, активатор их функций
М-КСФ	Стимулятор пролиферации и дифференцировки и ингибитор апоптоза макрофагов, активатор их функций и пролиферации в очагах воспаления
ГМ-КСФ	Усиление дифференциации клеток гранулоцитов и миелоидных линий в костном мозге и синовии

**Примечание.** ИФН $\gamma$  – интерферон  $\gamma$ , ММП – матриксные металлопротеиназы, ТФР $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , МИФ – фактор ингибирования миграции макрофагов, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

В работе А. Fazaa и соавт. [18] показано, что концентрация другого провоспалительного цитокина, участвующего в развитии воспаления и деструкции костной ткани, ИЛ17 в плазме крови может служить количественным показателем активности РА. У пациентов с различной длительностью РА и разной степенью активности обнаружена корреляция уровня СРБ с концентрацией в плазме ИЛ17 ( $r=0,374$ ;  $p=0,025$ ). Суммарный счет СШ и, в большей степени, ЭД также коррелировал с концентрацией растворимых рецепторов ИЛ17 с большой степенью достоверности.

Выявлена связь УЗ-признаков воспаления с другим перспективным биомаркером РА – хемокином CXCL13, концентрация которого коррелирует с базальной клинической активностью РА и сохранением воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовиита по данным УЗИ, динамики клинической активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [17]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов матричной РНК широкого спектра провоспалительных и ангиогенных ме-

диаторов: ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ6, ангиопоэтина 1 и 2 (ANG-1 и -2) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [22].

В то же время С. Hernandez Diaz и соавт. [20] не обнаружили связи уровней биомаркеров, включая ИЛ1 $\beta$ , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  с УЗ-признаками синовиита у 21 пациента с РА в клинической ремиссии. В исследовании J. Ramires и соавт. [19] у 55 пациентов с длительно текущим РА, находившихся в клинической ремиссии, отмечена корреляция между активностью субклинического синовиита по данным ЭД, значениями DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI и уровнем проангиогенных биомаркеров, таких как ММП2, ТФР $\beta$ 1 и ANG. При этом корреляция между УЗ-признаками синовиита и концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23 и ИЛ33) также не отмечено. В другом исследовании [21] у 29 пациентов с РА в клинической ремиссии на фоне успешной терапии была обнаружена связь персистирующего субклинического вос-

Таблица 2 Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и уровня биомаркеров у пациентов с РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
S. Bugatti и соавт. [17]	161	12 мес	CXCL13 и счет СШ CXCL13 и счет ЭД	$r=0,27$ ; $p=0,003$ , выявлена $r=0,26$ ; $p=0,005$ , выявлена
A. Fazaа и соавт. [18]	38	Одномоментное	ИЛ17 и счет СШ ИЛ17 и счет ЭД	$r=0,433$ , $p=0,007$ , выявлена $r=0,433$ , $p=0,000$ , выявлена
J. Ramirez и соавт. [19]	55	«	Счет СШ и ММП2 Счет СШ и ТФР $\beta$ 1 Счет ЭД и AS	$r=0,268$ , $p=0,048$ , выявлена $r=0,298$ , $p=0,027$ , выявлена $r=-0,295$ , $p=0,029$ , выявлена
C. Hernandez Diaz и соавт. [20]	21	«	ИЛ1 $\beta$ , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, GM-KCF, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ и УЗ-признаки активного синовита	Не выявлена
A. Baillet и соавт. [16]	126	36 мес	Исходный уровень ИЛ6 и ЧПС Исходные уровни ИЛ6 и счет ЭД	$r=0,497$ , $p<0,001$ , выявлена $r=0,259$ , $p=0,003$ , выявлена
S. Kawashiri и соавт. [21]	29	21 мес	Счет ЭД и рентгенологическое прогрессирование Счет ЭД и уровни цитокинов (ММП3, ANG-2 и sRANKL)	Выявлена Не выявлена
S. Kelly и соавт. [22]	12	Одномоментное	Счет ЭД и СШ и экспрессия генов цитокинов м-РНК: счет ЭД и ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ANG-1, СЭФР-Р3, СЭФР-А СШ и ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ANG-2 , СЭФР-Р3, СЭФР-С, СЭФР-А	$r=0,61$ , $r=0,68$ , $r=0,59$ , $r=0,61$ , $r=0,55$ , $r=0,52$ , $p<0,05$ соответственно, выявлена $r=0,74$ , $r=0,81$ , $r=0,69$ , $r=0,74$ , $r=0,61$ , $r=0,62$ , $r=0,56$ , $p<0,05$ соответственно, выявлена

**Примечание.** СЭФР-Р3 – рецептор 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, sRANKL – растворимый лиганд RANK.

паления с наличием эрозий, однако при этом уровень биомаркеров (ММП3, СЭФР, ANG-2 и sRANKL) в группах с изменениями разной степени интенсивности, выявленными по данным ЭД, не различался.

Противоречивость результатов обусловлена тем, что большинство цитокинов в разные периоды времени могут оказывать стимулирующее или ингибирующее влияние на продукцию других цитокинов. В зависимости от превалирования определенных функциональных групп цитокинов в конкретный момент времени активность воспаления и выраженность клинических проявлений может меняться, что позволяет предполагать большую информативность оценки цитокинового профиля в целом, по сравнению с определением конкретных биомаркеров [23, 24].

Получены также противоречивые данные о взаимосвязи результатов УЗ-показателей с более доступными показателями воспалительной активности – СОЭ и СРБ, а также с комбинированными индексами клинической активности (табл. 3).

УЗИ используется как инструмент для мониторинга активности болезни при РА. При этом выраженность синовиальной гипертрофии  $\geq 2$  по СШ и васкуляризации  $\geq 1$  по ЭД может быть признаком воспалительной активности [38].

Недавние исследования выявили присутствие васкуляризации, соответствующей 1 по ЭД в нормальных суставах, что позволяет считать признаком воспаления счет ЭД  $\geq 2$ , хотя по-прежнему нет окончательного мнения по данному вопросу [26, 39, 40].

До 2005 г. сопоставление клинических и УЗ-признаков воспаления проводилось на смешанных группах больных и ограничивалось одним крупным суставом (чаще коленным) [41] или несколькими суставами [42]. Впервые внедрившийся метод доплеровской оценки кровотока, в том числе и спектральный, изучался на небольших по численности группах больных [43]. К числу первых наиболее значимых крупных исследований следует отнести работы А. Scheel и соавт. [25], Е. Naredo и соавт. [27] и Е. Filippucci и соавт. [26], открывших продолжающуюся поныне дискуссию о взаимосвязи клинических и УЗ-индексов.

Основной целью исследования А. Scheel и соавт. [25] было сопоставление количественного и полуколичественного УЗ-методов оценки воспаления в режиме СШ с включением в индексы разного числа исследуемых зон. У 46 пациентов с РА с разной активностью и длительностью заболевания авторами обнаружено расхождение результатов клинической и УЗ-оценки суставов. Исследователи акцентируют внимание на суставах кисти, особенно проксимальных межфаланговых суставах, где несоответствие достигало 56,1%. Также было отмечено отсутствие корреляции изучаемых индексов (СШ) с СОЭ и уровнем СРБ.

Работа Е. Filippucci и соавт. [26] явилась одной из первых, где ЭД использовался для оценки эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Авторы обнаружили лишь тенденцию к корреляции результатов ЭД с DAS28 на 2-й неделе наблюдения, на других этапах связь отсутствовала.

Наибольшую связь УЗ- и клинических признаков выявили Е. Naredo и соавт. [27]. У 94 пациентов с длительно текущим активным РА обнаружена корреляция ЧПС с УЗ-индексами выпота и синовита (СШ) и ЭД, не выявленная связи между результатом УЗИ и ЧБС. Более выраженная корреляция определялась между суммарным индексом припухлости исследуемых суставов и УЗ-индексами ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ), умеренная – между СОЭ, СРБ и УЗ-индексами. Авторы отмечают, что такая тесная связь обусловлена объемом исследования – 60 суставов, и в то же время обсуждают возможность использования в повседневной практике индекса, включающего 28 суставов, для которых связь между результатами клинического исследования и УЗИ была наиболее значительной.

Число исследуемых суставов является наиболее дискуссионным параметром в оценке больных РА. Оно лимитируется временем, которое затрачивается на обследование. Существует большое количество разнообразных индексов, включающих от 5 до 78 суставов, оцененных с помощью как СШ, так и ЭД.

В одной из недавних работ было обнаружено, что все упрощенные индексы суставного счета хорошо коррелиру-

**Таблица 3** Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и клинических индексов активности у пациентов с РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
A. Scheel и соавт. [25]	46	Одномоментное	СОЭ и счет СШ СРБ и счет СШ DAS28 и счет СШ	Не выявлена Не выявлена Не выявлена
E. Filippucci и соавт. [26]	24	12 нед	Счет ЭД и DAS28: на 2-й неделе на 6-й неделе на 12-й неделе	Не выявлена: r=0,382; p=0,067 r=0,178; p=0,4 r=0,256; p=0,22
E. Naredo и соавт. [27]	94	Одномоментное	ЧПС с УЗ-индексами выпота и синовита по СШ и ЭД	r=0,58, r=0,57, r=0,56, p<0,01, выявлена
B. Nameed и соавт. [28]	50	«	Счет ЭД и СОЭ Счет ЭД и СРБ Счет СШ и СОЭ, СРБ	r=0,38; p=0,006, выявлена r=0,3; p=0,004, выявлена r=0,4; p=0,004, выявлена
C. Scire и соавт. [29]	106	2 года	Счет СШ и ЧПС, высокая активность Счет СШ и DAS-COЭ, высокая активность Счет СШ и ЧПС, низкая активность Счет СШ и DAS-COЭ, низкая активность Счет ЭД и DAS-COЭ, высокая активность Счет ЭД и DAS-COЭ, низкая активность	r=0,7; p<0,001, выявлена r=0,44; p<0,01, выявлена r=0,4; p<0,01, выявлена Не выявлена r=0,43; p<0,01, выявлена Не выявлена
V. Vlad и соавт. [30]	42	12 мес	Счет ЭД общий и CDAI Счет ЭД общий и SDAI Счет ЭД ладонной поверхности и CDAI Счет ЭД ладонной поверхности и SDAI Счет ЭД тыльной поверхности и CDAI Счет ЭД тыльной поверхности и SDAI Счет ЭД общий с DAS28	r=0,628; p<0,001, выявлена r=0,403; p<0,01, выявлена r=0,470; p<0,01, выявлена r=0,468; p<0,01, выявлена r=0,690; p<0,01, выявлена Не выявлена, r=0,274; p=0,08 r=0,407; p<0,01, выявлена
C. Dejaco и соавт. [31]	145	Одномоментное	Оценка по УЗИ и DAS28 Счет СШ и DAS28 Счет ЭД и DAS28	r=0,40; p>0,05, выявлена r=0,29; p>0,05, выявлена r=0,38; p>0,05, выявлена
E. Naredo и соавт. [32]	67		Счет СШ с DAS28 и SDAI Счет ЭД с DAS28 и SDAI	r=0,66–0,95; r=0,55–0,92 соответственно, выявлена r=0,46–0,99; r=0,52–1,0 соответственно, выявлена
K. Ikeda и соавт. [33]	69	24 нед	Счет СШ и DAS28-СРБ Счет ЭД и DAS28-СРБ Счет СШ и CDAI Счет ЭД и CDAI	r=0,4; p=0,001, выявлена r=0,592; p<0,001, выявлена r=0,473; p<0,001, выявлена r=0,639; p<0,001, выявлена
Y. Geng и соавт. [34]	202	6 мес	Счет ЭД с ЧПС, ЧБС, СОЭ, СРБ и индексами активности заболевания Счет ЭД с РФ, АЦЦП Субклинический синовит: счет ЭД с ЧПС, ЧБС, СОЭ, СРБ и индексами активности заболевания	p<0,01, выявлена Не выявлена Не выявлена
P. Zufferey и соавт. [35]	183	Одномоментное	Счет СШ и DAS28 Счет ЭД и DAS28 Счет СШ и ЭД с изменениями DAS28	r=0,41; p<0,0001, выявлена r=0,41; p<0,0001, выявлена В динамическом наблюдении r=0,54, p<0,0001 и r=0,46, p<0,0001 соответственно
H. Harman и соавт. [36]	64	«	СОЭ и счет ЭД, СШ СРБ и счет ЭД, СШ	Не выявлена Не выявлена
M. Serqueira и соавт. [37]	41	«	УЗ-счет и ОСЗВ УЗ-счет и DAS28 УЗ-счет и SDAI УЗ-счет и ВАШ УЗ-счет и СРБ, СОЭ	r=0,717; p<0,01, выявлена r=0,572; p<0,01, выявлена r=0,556; p<0,01, выявлена r=0,374; p=0,016, выявлена Не выявлена

**Примечания.** РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом.

ют с общим 78-суставным показателем и они так же чувствительны к динамическим изменениям активности на фоне терапии ГИБП.

Даже 7-суставной парный счет был столь же чувствителен к изменению, как и общий счет по результатам исследования 78 суставов с помощью СШ и ЭД [44].

Обсуждается связь клинических и УЗ-параметров, а также зависимость силы связи от длительности и/или активности РА.

Так, В. Nameed и соавт. [28], наблюдавшие 50 пациентов, выявили слабые корреляционные связи СОЭ и СРБ с ЭД, а DAS28 – с СШ, объясняют найденную закономерность тем, что клинические признаки в большей степени связаны с изменениями, которые выявляются по СШ (утолщение и выпот), чем с теми показателями, которые регистрируются по ЭД.

Значимым по количеству включенных пациентов (n=106) и длительности (24 мес) было исследование

C.A. Scire и соавт. [29]. Авторы наблюдали больных ранним РА и сопоставляли клинические признаки с динамикой УЗ-параметров в процессе терапии. Умеренная связь выявлялась только на момент включения пациентов, когда у них был ранний артрит, и нивелировалась в процессе наблюдения. Авторы связывают данный феномен с остаточным воспалением, обнаруживаемым в 95% случаев по СШ и в 41% по ЭД, в частности, в суставах запястья у пациентов с низкой активностью.

V. Vlad и соавт. [30] выявили высокий уровень связи показателей активности воспаления по УЗИ (ЭД) с клиническими индексами активности заболевания (CDAI и SDAI) и у активных, длительно болеющих пациентов, особенно выраженная связь прослеживается для индекса CDAI.

Связь данных ЭД с ЧПС, ЧБС, СОЭ, СРБ и индексами активности заболевания только у пациентов в активной фазе заболевания также выявлена Y. Geng и соавт. [34].

В то же время еще в одном исследовании E. Naredo и соавт. [32] у 67 пациентов с РА с клинической ремиссией или низкой активностью выявлены связи показателей ЭД и СШ с DAS28 и SDAI (коэффициенты корреляции от 0,46 до 1,0). Делается вывод, что чем больше суставов включено в индекс, тем выше ассоциация со значением комбинированных индексов (DAS28 и SDAI). Их корреляция с выраженностью воспаления по данным УЗИ для крупных суставов слабее, чем для мелких. Наиболее отчетливо DAS28 и SDAI коррелировали с УЗ-индексом, включающим пястно-фаланговые суставы, суставы запястья, голеностопные и плюснефаланговые суставы. Этот же индекс обладал наибольшей чувствительностью для обнаружения субклинического синовита как в СШ, так и в ЭД у пациентов с ремиссией по DAS28 и SDAI.

K. Ikeda и соавт. [33] не выявили зависимости связи клинических и УЗ-параметров от активности РА: корреляция счета ЭД и СШ с DAS28-СРБ и CDAI сохранялась в течение всего периода лечения метотрексатом (МТ) и ГИБП (адалимуаб, тоцилизумаб).

Умеренная корреляционная связь DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ с показателями СШ и ЭД в исследовании 563 пациентов с РА выявлена P. Zufferey и соавт. [35]. В процессе терапии, а также при снижении активности существенного изменения коэффициента корреляции не отмечено.

Оригинальные данные представили C. Dejaco и соавт. [31], обнаружившие взаимосвязь возраста с УЗ- и клиническими параметрами. Индекс активности DAS28 коррелировал с показателями СШ и ЭД, при этом в группе пациентов с более поздним дебютом заболевания коэффициенты корреляции были ниже (0,39), чем в группе с более ранним дебютом (0,65).

Неоднозначность результатов исследований может быть обусловлена различием УЗИ и клинического исследования суставов, что особенно отчетливо проявляется в дебюте заболевания или при низкой его активности.

Как уже отмечалось, воспаление синовиальной оболочки в клинически интактных суставах, в том числе у пациентов с ремиссией по индексам активности РА, может быть выявлено с помощью ЭД [45, 46]. Поэтому все больший интерес представляет обнаружение УЗ-признаков воспаления при отсутствии клинических проявлений РА — наличие субклинического воспаления, которое, по мнению ряда авторов, способствует прогрессированию структурного повреждения суставов [26, 47].

Понятие так называемого субклинического синовита также появилось с развитием методов визуализации [2]. Субклинический синовит включает в себя наличие воспалительных изменений в суставе, выявляемых при УЗИ, без каких-либо клинических и стандартных лабораторных проявлений заболевания. Поэтому ряд работ, посвященных «субклиническому» синовиту, включал исследование связи УЗ-признаков и биомаркеров (цитокинов, хемокинов, факторов ангиогенеза), которые обсуждались ранее.

В исследовании S. Kawashiri и соавт. [21] были изучены особенности субклинического синовита по данным ЭД у больных РА с клинической ремиссией. В исследование были включены 29 пациентов с РА. Все они достигли клинической ремиссии на протяжении 6 мес. Наблюдавшиеся изменения оценивались по СШ и ЭД от 0 до 3 баллов. Средняя продолжительность болезни на момент назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) составила 3 мес, УЗИ проводилось в среднем через 21 мес после начала лечения БПВП в период клинической ремиссии. Синовит по ЭД хотя бы в одном суставе со счетом в 1 балл выявлен у 58,6%; в 2 балла — у 31,0% и в 3 балла — у 6,9% больных. У пациентов с УЗ-признаками синовита чаще выявлялись эрозии. Интересно, что в этой работе не было выявлено корреляции между наличием синовита по ЭД и цитокиновым профилем (определялась сывороточная концентрация ММП3, СЭФР и sRANKL).

J. Ramirez и соавт. [19] изучали субклинический синовит у пациентов с РА в клинической ремиссии с помощью УЗИ и уровней сывороточных биомаркеров воспаления и ангиогенеза. Пациенты с активным синовитом (45,4% от общего числа включенных пациентов) имели более высокие показатели DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, и только 12% из них принимали глюкокортикоиды ( $\leq 5$  мг/сут), по сравнению с 40% пациентов без активного синовита ( $p=0,044$ ). Полученные данные позволили сделать заключение, что у больных РА в клинической ремиссии с активным синовитом по данным УЗИ выявляется более высокая исходная активность заболевания, чем у пациентов без него. Пациенты с синовитом также имели значительно более высокие уровни ангиогенных сывороточных маркеров (ММП2, ТФР $\beta$ , ANG) но не провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, ИЛ33). Ассоциации или корреляции между активным синовитом и уровнем провоспалительных цитокинов не отмечалось.

В исследовании C. Hernandez Diaz и соавт. [20] у 21 пациента с РА в клинической ремиссии проводились определение уровня провоспалительных цитокинов и УЗ-оценка суставов по данным СШ и ЭД. Субклинический синовит был выявлен в 95%, а тендовагинит — в 9,5% случаев. Связь между DAS28 и продолжительностью клинической ремиссии, длительностью заболевания и выраженностью активного синовита по УЗИ отсутствовала. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ГМ-КСФ, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ) были повышены у пациентов с продолжительностью клинической ремиссии  $< 6$  мес, а также от 13 до 24 мес. По данным УЗИ отмечалась высокая частота субклинического синовита у пациентов с РА в клинической ремиссии. Уровень цитокинов не коррелировал с DAS28 и УЗ-признаками синовита.

Отсутствие единой логической схемы, объясняющей механизмы возникновения УЗ-признаков воспаления в клинически интактных суставах, объясняет скептицизм ряда исследователей, считающих минимальные изменения

как в СШ, так и по ЭД физиологическими и не являющимися признаком болезни [48].

Тем не менее в новых алгоритмах и рекомендациях предлагается использовать УЗ-методы для выявления «субклинического» синовита с тем, чтобы учитывать его не только как диагностический маркер, но и как аргумент для эскалации терапии [49].

Выявление УЗ-признаков воспаления в начале заболевания позволяет не только установить диагноз на «доклинической» стадии полиартрита, но и обнаружить предикторы возможного рецидива на фоне стартовой терапии.

В первую очередь обсуждается прогностическая роль исходного уровня выраженности воспаления. E. Naredo и соавт. [32] показали, что результаты ЭД позволяют прогнозировать клиническую активность заболевания, выявляемую при последующем динамическом визите. Такая же взаимосвязь была подтверждена J. Freeston и соавт. [50], наблюдавшими пациентов с РА, у которых наличие «активного» воспаления по данным ЭД являлось предиктором нарастания клинической активности заболевания при дальнейшем наблюдении. В работе V. Foltz и соавт. [51] у пациентов с РА в клинической ремиссии или с низкой активностью заболевания была выявлена прогностическая роль исходной выраженности воспаления при использовании ЭД. У пациентов с более выраженным исходным синовитом по данным ЭД обострения заболевания возникали чаще. В. Saleem и соавт. [52] разделили пациентов на группы по наличию активного воспаления по данным ЭД к 48-й неделе наблюдения. Однако в их работе не была подтверждена прогностическая роль индексов активности заболевания на протяжении всего периода наблюдения.

Одним из факторов возможного рецидива являются и деструктивные изменения в суставах. Одно из недавних исследований, проведенное S. Kawashiri и соавт. [53], показало, что у 47,5% пациентов наступало обострение в течение 12 мес после прекращения терапии. Оказалось, что только выявление эрозий костей по данным УЗИ на мо-

мент прекращения терапии было предиктором обострения заболевания. У пациентов с обострением РА и без него клинические характеристики и серологические биомаркеры, а также результаты УЗ-оценки синовита существенно не различались.

В табл. 4 суммированы наиболее значимые исследования, посвященные частоте обострения заболевания у пациентов, достигших клинической ремиссии благодаря терапии ГИБП. Результаты этих работ весьма противоречивы.

В исследовании D. Marks и соавт. [58] ремиссия по DAS28 и по ЭД через 3 мес сохранялась у 96%, через 6 мес – у 63%, через 9 мес – у 37%, через 18 мес – у 34% больных. У 88% пациентов через 6 мес DAS28 оставался <3,2 и ЭД ≤1. Признаки синовита по ЭД выявлены у 8 пациентов (25% от числа всех больных с обострением), находившихся в ремиссии по DAS28. Факторами, способствующими возникновению ремиссии, были негативность по РФ и более низкое значение DAS28 на старте терапии ГИБП. Ухудшение было связано с наличием персистирующего по данным УЗИ воспаления. В работе V. Foltz и соавт. [51] было выявлено, что у пациентов с РА в ремиссии и с низкой активностью заболевания с более выраженным активным синовитом по данным ЭД обострения заболевания возникали чаще.

Персистирование субклинического воспаления приводит не только к обострению РА, но и к прогрессированию деструкции суставов (табл. 5) [26, 59].

Одной из первых работ по изучению возможности использования УЗИ для прогноза прогрессирования рентгенологических изменений было исследование P.C. Taylor и соавт. [59]. У пациентов, получавших БПВП или БПВП в сочетании с ГИБП, была прослежена недостоверная слабая обратная корреляционная зависимость результатов СШ и ЭД со счетом Шарпа, в группе плацебо выявлена выраженная прямая взаимосвязь между исходной толщиной синовии и гиперваскуляризацией, с одной стороны, и общим счетом рентгенологического прогрессирования через 54 нед – с другой.

**Таблица 4** Субклинический «активный» синовит и обострение РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			предикторы рецидива	частота обострения
S. Alivernini и соавт., 2016 [54]	42	6 мес	СШ+/ЭД-	Через 3 мес при снижении дозы у 13 (30,9%) Через 6 мес после отмены ГИБП у 3 (10,3%)
V. Foltz и соавт., 2012 [51]	85 (38 – низкая активность, 47 – в ремиссии)	12 мес	ЭД+ и рентгенологическое прогрессирование ЭД+	ОШ=1,4 (95% ДИ 1,1–1,9) ОШ=6,3 (95% ДИ 2,0–20,3) Через 12 мес рецидив у 26 (32,1%), из них 11 были в ремиссии, 15 – в низкой активности
T. Iwamoto и соавт., 2014 [55]	42	6 мес	СШ+/ЭД+	AUC 076–073; p<0,001 Через 6 мес рецидив у 16
G. Peluso и соавт., 2010 [56]	48 – РРА 46 – ДтРА 20 – здоровые	12 мес	Группа ЭД+/СШ+ Группа ЭД-/СШ- и ЭД-/СШ+	Рецидив у 47,1% Рецидив у 20%
C.A. Scire и соавт., 2009 [29]	106 РРА (43 – в клинической ремиссии)	24 мес	ЭД+	Повышена: ОШ=12,8 (95% ДИ 1,6–103,5)
F.V. Lamers-Karnebeek и соавт., 2017 [57]	259	12 мес	Не выявлены	Не зависела от результатов УЗИ
S. Kawashiri и соавт., 2017 [53]	40	12 мес	Наличие эрозий по УЗ-данным	Повышена: ОШ=8,35 (95% ДИ 1,78–53,2); p=0,006

**Примечание.** РРА – ранний РА, ДтРА – длительно текущий РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ЭД+ – наличие признаков синовита по данным ЭД, ЭД- – отсутствие признаков синовита по данным ЭД, СШ+ – наличие признаков синовита по данным СШ, СШ- – отсутствие признаков синовита по данным СШ.

В ряде работ продемонстрировано прогрессирование рентгенологических изменений в суставах в стадии клинической ремиссии, и ультразвуковые признаки воспаления (в частности, по данным ЭД) являлись предикторами этих изменений [51, 61]. По данным N. Tokai и соавт. [65], при УЗИ суставов 44 пациентов с РА в клинической ремиссии в 59% случаев отмечался персистирующий синовит, который сопровождался отрицательной динамикой рентгенологических проявлений.

Нарастание рентгенологических изменений у пациентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 мес лечения ГИБП было продемонстрировано в исследовании M. Dougados и соавт. [62], наблюдавших 59 пациентов с РА. В работе M. Nana и соавт. [66] у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (моноклональное антитело к рецептору ИЛ6), обнаружена достоверная корреляция счета по ЭД с изменениями индекса Шарпа. Данная проблема анализировалась также в нескольких исследованиях E. Naredo и соавт. [32, 60], показавших взаимосвязь рентгенологического прогрессирования с УЗ-параметрами воспаления. В одной из этих публикаций описаны сильные корреляционные связи результатов ЭД с рентгенологическим прогрессированием у пациентов с ранним РА, получающих терапию БПВП и ГИБП [60]. В другой работе показана возможность использования ЭД для прогнозирования рентгенологического прогрессирования при отмене ГИБП [39].

По данным работы K. Ikeda и соавт. [33], у 21 из 57 пациентов (36,8%), наблюдавшихся в течение 24 нед, отмечалось рентгенологическое прогрессирование. При этом была зафиксирована достоверная корреляция изменения индекса Шарпа с DAS28-СРБ и счетом ЭД. У пациентов, получающих БПВП, счет ЭД коррелировал с изменениями индекса Шарпа, но не с СРБ и DAS28. На фоне лечения ГИБП связи ЭД с индексами активности не было.

Другие авторы также не всегда выявляли связь между выраженностью синовита по данным ЭД и исходами РА. Так, J. Fukae и соавт. [45] изучали взаимосвязь между активным синовитом суставов кистей и рентгенологическим прогрессированием при низкой клинической активности РА на фоне терапии ГИБП. Значимой взаимосвязи результатов УЗИ со счетом Шарпа не было обнаружено. Однако выявлено достоверное нарастание деструктивных изменений по данным рентгенографии по мере увеличения длительности персистенции синовита.

Ассоциацию сохраняющейся по данным УЗИ активности синовита с прогрессированием деструктивных изменений наблюдали и другие авторы. Так, H. Harman и соавт. [36] у 68 пациентов выявили корреляцию счета Шарпа с результатом ЭД на 12-м месяце наблюдения.

Как уже упоминалось выше, сохранение УЗ-признаков активного синовита, ведущего к прогрессированию рентгенологических изменений суставов, может ассоциироваться с повышением исходного уровня ИЛ6 и СРБ, наблюдавшимся в работе A. Baillet [16].

Гипотетически можно предположить, что увеличение длительности наблюдения позволит определить связь исходных показателей с дальнейшим прогрессированием. Одну из таких работ выполнили T. Funck-Brentano и соавт. [63], которые обследовали 127 пациентов с ранним артритом. В течение 2 лет наблюдения было показано, что ЭД позволяет прогнозировать рентгенологическое прогрессирование. Наличие эрозий по данным УЗИ до лечения также являлось предиктором усугубления деструктивных изменений через год от начала терапии.

F.A. Vreji и соавт. [67] также проследили связь костной деструкции с сохраняющейся по данным УЗИ воспалительной активностью у 24 пациентов с РА. Положительный ЭД-сигнал был обнаружен в 30 (53,6%) из 56 су-

**Таблица 5** Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования при РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
P.C. Taylor и соавт. [59]	24 с PPA	12 мес	Счет СШ и Sharp Счет ЭД и Sharp	$r=0,69$ ; $p=0,02$ , выявлена $r=0,78$ ; $p=0,005$ , выявлена
E. Naredo и соавт. [60]	42 с PPA	12 мес	Счет ЭД и Sharp	$r=0,59-0,66$ ; $p<0,001$ , выявлена
A. Brown и соавт. [61]	90 с РА	12 мес	Счет ЭД и Sharp	$r=0,032$ ; $p<0,001$ , выявлена (ОШ=12,21; $p<0,001$ )
J. Fukae и соавт. [45]	31 с РА	50 нед	Счет ЭД и динамика счета Sharp Персистенция синовита по данным ЭД и динамика счета Sharp	Не выявлена
V. Foltz и соавт. [51]	85 с РА	1 год	Счет ЭД и Sharp	Выявлена: счет ЭД являлся предиктором рентгенологического прогрессирования (ОШ=1,4; $p<0,001$ )
K. Ikeda и соавт. [33]	69 с РА	24 нед	Счет ЭД и Sharp	В общей когорте: $r=0,357$ ; $p=0,006$ , выявлена При лечении МТ: $r=0,7$ ; $p=0,004$ , выявлена
M. Dougados и соавт. [62]	59 с ДтРА	2 года	Счет ЭД и динамика счета Sharp Счет СШ и динамика счета Sharp	Выявлена: счет ЭД и СШ после 4 мес терапии являлся предиктором рентгенологического прогрессирования через 2 года (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,19–6,56; $p=0,019$ ).
T. Funck-Brentano и соавт. [63]	127 с PPA	2 года	Счет ЭД и сумма эрозий по счету Sharp	Выявлена: счет ЭД имел прогностическое значение 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%
H. Harman и соавт. [36]	68 с PPA	1 год	Счет Sharp и ЭД на 12-м месяце	$r=0,354$ ; $p=0,003$ , выявлена
J. Dale и соавт. [64]	111 с PPA	18 мес	Счет СШ и Sharp Счет ЭД и Sharp	Не выявлена

ставов с эрозиями и только в 41 (9,7%) из 424 суставов без эрозий костей. Счет СШ и ЭД был достоверно выше в суставах с костными эрозиями. Многофакторный анализ, проведенный на 331 пациенте, определил ЭД как предиктор развития деструктивных изменений в суставах [68]. Значение ЭД для прогнозирования структурных изменений суставов доказано также D. Sreerangaiah и соавт. [69].

Одной из причин неоднозначных оценок и расхождений считают ограниченные возможности каждого по отдельности метода (СШ или ЭД). На данный момент существует несколько шкал или индексов для оценки выявляемых при УЗИ изменений суставов, в которых чаще всего используется раздельная полуколичественная оценка синовита по данным СШ и ЭД [39, 48, 70]. В последнее время ряд авторов производят оценку с помощью комбинированного счета GLOESS (Global OMERACT-EULAR Synovitis Score), где также производится полуколичественная оценка синовита, по СШ и ЭД [71].

Основным критерием оценки является выраженность васкуляризации синовия по данным ЭД. Но, несмотря на кажущуюся объективизацию, результаты исследований с оценкой по шкале GLOESS по-прежнему неоднозначны. В мультицентровом исследовании APPRAISE не было выявлено связи между УЗ-изменениями и индексами активности, но определялся низкий уровень связи с показателями ЧПС и ЧБС [72].

Еще одной из причин скептического отношения к изменениям, выявляемым при УЗИ, особенно к тем, которые расцениваются как субклинический синовит, стал ряд исследований, выявивших подобные признаки у здоровых добровольцев. I. Radovano и соавт. [48] при обследовании 6621 сустава у 182 человек выявили УЗ-признаки воспаления по СШ в 406 (2,8%), а по ЭД – только в 42 суставах (0,7%). При этом подавляющая часть «ложноположительных» результатов основывалась на пограничных (1 балл) значениях полуколичественной оценки воспале-

ния. Подобные результаты представлены и рядом других авторов [73, 74].

К лимитирующим факторам также относится отсутствие единой для всех шкалы оценки, поскольку применяемые в настоящее время индексы не всегда сопоставимы и равнозначны. Независимым от исследователя лимитирующим фактором также является разрешающая способность датчиков, параметров настройки, преобразования сигнала, что особенно актуально при использовании ЭД [75]. Несмотря на имеющиеся противоречия и отсутствие многоцентровых исследований, на основе большого количества опубликованных работ, обсуждаемых в настоящем обзоре, в 2013 г. были разработаны и предложены для использования рекомендации по УЗ-диагностике в ревматологии [76], которые в современных реалиях требуют уточнения.

На настоящий момент, несмотря на разнополярность мнений в области изучения роли УЗИ суставов при РА, вплоть до полного его отрицания [75], этот метод активно используется для установления диагноза, динамической оценки течения заболевания, оценки эффективности терапии, а также прогнозирования исходов. Дальнейшие исследования в этой области, особенно многоцентровые, с включением больших когорт пациентов, с разработкой общих стандартов обследования и оборудования, могут способствовать накоплению новых факторов, позволяющих более корректно определить место УЗИ в повседневной деятельности врачей ревматологов.

#### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Wain DL. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis, Bioscience Horizons. *Int J Stud Res.* 2014 Jan;7. doi: 10.1093/biohorizons/hzu005
- Sudol-Szopinska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrasonogr.* 2017;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001
- Jacobson JA. Fundamentals of Musculoskeletal ultrasound. In: Fundamentals of Radiology Series. Elsevier Health Sciences; 2007. ISBN 1416035931, 9781416035930-345.
- Babcock DS, Patriquin H, LaFortune M, Dautat M. Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children. *Pediatr Radiol.* 1996;26(2):109-15. doi: 10.1007/BF01372087
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429-42. doi: 10.1038/nri2094
- Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:951-62. doi: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<951::AID-ART2>3.0.CO;2-D
- Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview. *EXS.* 1997;79:1-8. doi: 10.1007/978-3-0348-9006-9\_1
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem.* 1992;267(16):1093-4.
- Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):252-6. doi: 10.1007/s00296-005-0619-5 [PubMed: 15999273].
- Shu Q, Amin MA, Ruth JH, et al. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNFalpha. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R88. doi: 10.1186/ar3812 [PubMed: 22534470].
- Taylor PC. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2002;4(Suppl 3):S99-S107. doi: 10.1186/ar582
- Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology.* 2010;49:15-24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329
- Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, et al. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1228-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210424
- Ramirez J, Celis R, Usategui A, et al. Immunopathologic characterization of ultrasound-defined synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:74. doi: 10.1186/s13075-016-0970-9

16. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2015; 67:905-12. doi: 10.1002/acr.22513
17. Bugatti S, Msanzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R43. doi: 10.1186/ar3742
18. Faza'a A, Ben Abdelghani K, Abdeladhim M, et al. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):550-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.008
19. Ramirez J, Ruiz-Esquivé V, Pomes I, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R5. doi: 10.1186/ar4431
20. Hernandez Diaz C, Robles-San Roman M, Vargas A, et al. SAT0180 Subclinical Inflammation in Rheumatoid Arthritis (RA) in Clinical Remission, Lack of Association between Cytokines Level and Ultrasound-Defined Synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855
21. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Mar;53(3):562-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket405. Epub 2013 Dec 5.
22. Kelly S, Bombardier M, Humby F, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflected in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:58. doi: 10.1186/s13075-015-0567-8
23. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85:307-10. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81109-5
24. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol.* 1996;14:397-440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397
25. 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
26. 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.
27. 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. doi: 10.1136/ard.2004.023929
28. Hameed B, Pilcher J, Heron C, et al. The relation between composite ultrasound measures and the DAS 28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology.* 2008;47:476-80. doi: 10.1093/rheumatology/kem383
29. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology.* 2009;48:1092-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep171
30. Vlad V, Berghea F, Libianu S, et al. Ultrasound in rheumatoid arthritis – volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:124. doi: 10.1186/1471-2474-12-124
31. Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, et al. Elderly-versus younger-onset rheumatoid arthritis: Higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity. *Arthritis Care Res.* 2013;65:304-8. doi: 10.1002/acr.21823
32. 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 Care Res.* 2007;57(1):116-24. doi: 10.1002/art.22461
33. 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.
34. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1061-6. doi: 10.1007/s10067-014-2634-y. Epub 2014 Apr 29.
35. Zufferey P, Brulhart L, Tamborini G, et al. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine.* 2014 May;81(3):222-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.006. Epub 2013 Nov 5.
36. 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.
37. Cerqueira M, Teixeira F, Sousa Neves J, et al. Relationship between clinical evaluation and ultrasound assessment of rheumatoid arthritis patients using a 12 joint score. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:852-8. doi: 10.1111/1756-185X.13005
38. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:178-81. doi: 10.1136/ard.62.2.178
39. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1194-201. doi: 10.1002/art.24646
40. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:35-40.
41. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 May;30(5):966-71.
42. 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. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1232-45. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1232::AID-ANR21>3.0.CO;2-3
43. Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, et al. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:690-3. doi: 10.1136/ard.60.7.690
44. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Ultrasound of the hand is sufficient to detect subclinical inflammation in rheumatoid arthritis remission: a post hoc longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:221. doi: 10.1186/s13075-017-1428-4
45. 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
46. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, et al. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Oct;54(10):1890-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev211
47. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532

48. Padovano I, Costantino F, Breban M, et al. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1819-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208103
49. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1902-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209646
50. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):417-9. doi: 10.1136/ard.2008.106658
51. 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
52. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1316-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548
53. Kawashiri S, Fujikawa K, Nishino A, et al. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:108. doi: 10.1186/s13075-017-1320-2
54. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- $\alpha$  blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z
55. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of Relapse After Discontinuation of Biologic Agents by Ultrasonographic Assessment in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: High Predictive Values of Total Gray-Scale and Power Doppler Scores That Represent Residual Synovial Inflammation Before Discontinuation. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1576-81. doi: 10.1002/acr.22303
56. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:172-5. doi: 10.1136/ard.2010.129924
57. Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Ten Cate DF, et al. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors. *Rheumatology.* 2017 Sep;56(9):1560-5. doi: 10.1093/rheumatology/kex184
58. 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
59. 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;50:1107-16. doi: 10.1002/art.20123
60. Naredo E, Müller I, Cruz A, et al. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56. doi: 10.1002/art.23682
61. 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;58:2958-67. doi: 10.1002/art.23945
62. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, 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(5):665-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469
63. 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
64. 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 Jun;75(6):1043-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941. Epub 2016 Mar 29.
65. Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, et al. Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):540-5. doi: 10.3109/14397595.2014.987421. Epub 2014 Dec 15.
66. 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(5):1327-33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5
67. Vreju FA, Filippucci E, Gutierrez M, et al. Subclinical ultrasound synovitis in a particular joint is associated with ultrasound evidence of bone erosions in that same joint in rheumatoid patients in clinical remission. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jul-Aug;34(4):673-8. Epub 2016 May 9.
68. Kirino Y, Hama M, Takase-Minegishi K, et al. Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling. *Mod Rheumatol.* 2015;25(6):842-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1026025. Epub 2015 Apr 30.
69. Sreerangaiah D, Grayer M, Fisher BA, et al. Quantitative power Doppler ultrasound measures of peripheral joint synovitis in poor prognosis early rheumatoid arthritis predict radiographic progression. *Rheumatology.* 2016;55(1):89-93. doi: 10.1093/rheumatology/kev305
70. 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. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515-22. doi: 10.1002/art.23529
71. Ventura-Rios L, Hernandez-Diaz C, Ferrusquia-Toriz D, et al; Grupo Mexicano de Ecografía Musculosquelitica AC (ECOMER). Reliability of ultrasound grading traditional score and new global OMERACT-EULAR score system (GLOESS): results from an inter- and intra-reading exercise by rheumatologists. *Clin Rheumatol.* 2017 May 5. doi: 10.1007/s10067-017-3662-1
72. D'Agostino M-A, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, et al. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1763-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207709
73. Kitchen J, Kane D. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints: correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:458-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu354
74. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Holm CC, et al. Ultrasound in finger joints: findings in normal subjects and pitfalls in the diagnosis of synovial disease. *Ultraschall Med.* 2007;28:401-8. doi: 10.1055/s-2007-963170
75. Caporali R, Smolen JS. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:18-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458. [Pub. Online 02 Aug 2017].
76. 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