

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
ИМЕНИ В.А.НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА
Ольга Геннадьевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
СУСТАВОВ КИСТЕЙ И СТОП**

14.01.22 – Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Волков Александр Витальевич

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Клинический материал	35
2.2. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование	45
2.2.1. Клиническое обследование	45
2.2.2. Лабораторное обследование	45
2.2.3. Инструментальное обследование	47
2.3. Статистические методы	50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	52
3.1. Ультразвуковые предикторы прогрессирования ревматоидного артрита	52
3.1.1. Биомаркеры и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом	52
3.1.2. Клинические проявления и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом	59
3.1.3. Рентгенологическое прогрессирование ультразвуковые признаков воспаления суставов кистей и стоп у пациентов с ревматоидным артритом	68
3.1.4. Возможности динамической ультразвуковой оценки эрозивных изменений суставов кистей и стоп	76
3.2. Сравнительная оценка эрозивных изменений в суставах кистей и стоп с помощью ультразвукового и рентгенографического методов исследований	77
3.3. Ультразвуковое исследование суставов кистей и стоп, как способ прогнозирования течения ревматоидного артрита	85
3.3.1. Комбинированный индекс прогнозирования течения ревматоидного артрита с помощью клинико-инструментальных и лабораторных показателей при годичном наблюдении	85
3.3.2. Комбинированный индекс прогнозирования течения ревматоидного артрита с помощью клинико-инструментальных и лабораторных показателей при четырехлетнем наблюдении	92
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
Выводы	118
Практические рекомендации	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [4]. В настоящее время основная цель терапии РА – достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии [7; 126].

Наиболее важной задачей считается не только ранняя диагностика заболевания, но и прогнозирование его течения. Основным инструментом для обнаружения прогрессирования РА является рентгенография. Однако, на ранней стадии заболевания, при отсутствии эрозивных изменений суставов, этот метод не столь информативен и объективная оценка доступна таким методам диагностики, как МРТ и УЗ. Применение МРТ ограничено из-за трудоемкости, необходимости частого динамического контроля, увеличивающей стоимость, поэтому в настоящее время УЗ рассматривается как основной метод выявления суставной патологии при ревматических заболеваниях [105].

Оценку выраженности заболевания и эффективности проводимой терапии при РА проводят с помощью общепринятых комбинированных индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI) [11]. Однако состояние ремиссии, зафиксированное по индексам активности РА, не всегда эквивалентно полному отсутствию воспаления в суставах. Проведенные исследования показывают, что использование данных индексов не позволяет корректно определить истинную активность заболевания [28; 34; 91; 148]. На данный момент УЗ с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно различать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовии [2; 100; 101].

Актуальным остается вопрос поиска предикторов неблагоприятного течения РА. Наиболее изучены клинические и лабораторные предикторы, среди которых наибольшее значение имеют возраст пациентов, уровень СРБ, СОЭ, позитивность по РФ и АЦЦП [53; 70]. Обнаружение взаимосвязи некоторых ультразвуковых показателей с неблагоприятным течением определяет значение УЗ в ранней диагностике, оценке активности и эрозивных изменений суставов, а также эффективности терапии. Однако применимость УЗ как предиктора течения РА, является предметом интенсивных исследований, а полученные результаты нередко противоречивы.

Степень разработанности темы исследования

Установлено, что у пациентов с РА клиническая ремиссия по стандартизованным клинико-лабораторным индексам не всегда соответствует отсутствию УЗ изменений, и у многих пациентов выявляются признаки субклинического синовита при ЭД [55]. Сохраняющаяся «активность» по данным УЗ ассоциируется с обострением заболевания при снижении дозы или отмене ГИБП [71; 121]. По результатам мета-анализа 19 исследований, включавших 1618 больных РА, обнаружение «субклинического» (резидуального) воспаления по данным УЗ, существенно увеличивает риск развития обострения (ОШ = 3,2) и прогрессирования деструкции суставов (ОШ = 9,13) [102]. Поэтому использование УЗ – доступного и относительно недорогого метода значительно увеличивает возможность выявления субклинического синовита у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии [46; 52; 135].

Этот факт может иметь принципиальное значение при выборе терапевтической тактики, в частности, при определении длительности применения ГИБП и возможности их отмены у пациентов с низкой активностью заболевания и, наоборот, для определения неэффективности терапии. Вместе с тем, немногочисленное число работ, посвященных этой проблеме, не дает четкого представления о возможности практического применения УЗ. В 2013 году были опубликованы Евро-

пейские рекомендации по использованию инструментальных методов обследования при РА, содержащие лишь общие положения по диагностическим и прогностическим возможностям методов, в т. ч. и УЗ [28]. Конкретизация и детализация рекомендаций могла бы придать им более широкое практическое значение.

К основным УЗ показателями, имеющим прогностическое значение, относят УЗ эрозии, определяемые в динамическом наблюдении [53] и персистирующий синовит, выявляемый при ЭД [53; 112]. Так, в исследовании Funck-Brentano Т. показано, что обнаружение УЗ эрозий в дебюте заболевания может рассматриваться как предиктор рентгенологического прогрессирования через 2 года (ОШ = 1,44), а наличие трех признаков (синовита по СШ, ЭД и УЗ эрозий) ассоциировалось с нарастанием деструктивных изменений уже через год заболевания (ОШ = 1,55; ОШ = 1,97 и ОШ = 4,96 соответственно) [53]. Современные возможности УЗ визуализации позволили сформулировать концепцию УЗ ремиссии, когда при динамическом исследовании у адекватно леченых пациентов отсутствуют признаки синовита по СШ и ЭД, а также новые эрозии в исследуемых суставах [20].

В связи с вышеизложенным, ряд авторов предлагает использовать комбинированную оценку течения РА, включающую УЗ и клинические параметры, что, однако, к настоящему времени не получило широкого распространения в связи с противоречивостью результатов исследований.

Цель исследования

Определить значение УЗ суставов кистей и стоп в прогнозировании течения ревматоидного артрита (РА) на основе проспективного исследования в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать взаимосвязь УЗ признаков поражения суставов с клиническими, лабораторными и рентгенологическими проявлениями РА.

2. Сопоставить УЗ и рентгенологический методы выявления эрозий суставов кистей и стоп у пациентов с РА

3. Оценить возможность включения УЗ признаков поражения суставов в комбинированную прогностическую модель течения РА.

4. В проспективном наблюдении определить значимость УЗ параметров для прогнозирования рентгенологического прогрессирования РА.

Научная новизна

Впервые в проспективном четырехлетнем наблюдении, изучено значение УЗ в прогнозировании течения РА. Впервые в РФ разработана комбинированная модель оценки прогрессирования эрозивных изменений при раннем РА, включающая клиничко-лабораторные и УЗ показатели. Впервые установлено, что предиктором рентгенологического прогрессирования при раннем РА является увеличение числа суставов с эрозиями при динамическом УЗ исследовании кистей и стоп. Впервые показано, что маркером рентгенологического прогрессирования РА через 4 года, является синовит, выявляемый по ЭД в течение первого года терапии.

Практическая значимость работы

Подтверждена целесообразность использования УЗ для оценки долгосрочного прогноза при РА и возможность применения сокращенных УЗ индексов, включающих 7 суставных зон, с определением воспаления по СШ и ЭД и количества суставов с эрозиями. Обосновано проведение УЗ суставов кистей и стоп перед началом терапии РА. Уточнена кратность проведения УЗ исследований пациентам с ранним РА в течение первого года наблюдения. Определена первостепенная значимость ЭД в сравнение с СШ в оценке воспаления суставов кистей и стоп при РА.

Положения, выносимые на защиту

1. Синовит определяемый ЭД при раннем РА ассоциирован с повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.
2. ЭД следует рассматривать, как прогностический показатель рентгенологического прогрессирования РА.
3. Отсутствие синовита по СШ в суставах кистей и стоп связано с достижением клинической ремиссии.
4. УЗ оценка эрозивных изменений суставов кистей и стоп целесообразна при проспективном динамическом исследовании больных РА.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

В соответствии с поставленной целью работы автор изучила, проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме, и подробно представила и опубликовала в виде литературного обзора. В дальнейшем были определены и сформулированы задачи, конкретизированы материалы и методы исследования, программа визитов обследования больных, разработана тематическая карта обследования больных. Для выполнения работы автор освоила методику УЗ суставов и применила ее для обследования больных, включенных в исследование. Диссертант самостоятельно осуществлял сбор и оценку клинико-anamnestического и суставного статуса больных с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Непосредственно автором обследовано 85 больных РА. Все результаты и полученные сведения внесены в общую электронную базу, обобщены и проанализированы непосредственно автором. При проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики. Под руководством старшего научного сотрудника отдела информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидатом физико-математических наук С. И. Глуховой произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ Statistica 6.0 и

SPSS Statistica. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены и используются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой при диагностике и выборе тактики ведения больных РА. Материалы диссертации используются и обсуждаются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 8 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Апробация работы

Отдельные аспекты диссертационного исследования нашли отражение в выступлениях и докладах на школе «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» (Москва, 2015), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов в науке» (Москва, 2016), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой с конференцией молодых ученых и совещанием экспертов-ревматологов (Москва, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2018).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 4 сентября 2018 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных данных, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 8 отечественных источников и 141 зарубежный источник. Диссертация содержит 42 таблицы и 26 рисунков.

Этический комитет

Проведение исследования одобрено 3 декабря 2015 г. Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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 [130; 144].

Любая среда, в том числе и ткани организма, препятствует распространению ультразвука, то есть 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 [72]. 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 структур, таких как суставы кистей и стоп. Двухмерный режим СШ предоставляет информацию об анатомии и морфологических изменениях в исследуемой области, метод ЭД позволяет визуализировать кровоток 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 синовио [13]. В 2005 году OMERACT и рабочая

группа EULAR опубликовали, разработанные на основе Консенсуса экспертов, определения УЗ признаков различных вариантов воспалительных процессов в суставах и околосуставных тканях. Существуют 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, несмещаемых при компрессии датчиком. ЭД, напротив, непосредственно визуализирует кровоток в воспаленной синовиальной оболочке, утолщение которой определяется по данным СШ [147].

В основе патогенеза РА лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [93]. Особый интерес представляют «провоспалительные» цитокины –ФНО- α и ИЛ 6, а также ИЛ 1, ИЛ 12, ИЛ 17, ИЛ 23 и др., участвующие в развитии хронического воспаления, приводящего к эрозивному процессу в суставах. Немаловажную роль в этом процессе играют также факторы неангиогенеза [47; 48; 80]. В Таблице 1 представлены основные эффекты цитокинов, участвующих в развитии РА. Провоспалительные цитокины, секретлируемые макрофагами (ФНО- α , 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 [33; 80; 129; 124; 134].

Таблица 1 – Цитокины, участвующие в развитии РА

Цитокин	Эффекты
ИЛ-1 α ИЛ-1 β	Активация лейкоцитов, эндотелиальных клеток и синовиальных фибробластов; индуцируют продукцию матрикс-ферментов хондроцитами; активируют остеокласты
ИЛ-2	Пролиферация и кооперация Т-, В- иNK-клеток, активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, запуск выработки ИФН γ
ИЛ-4	Индуктор пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Фактор дифференцировки В-клеток
ИЛ-5	Дифференцировка и пролиферация эозинофилов и В-лимфоцитов, тормозит продукцию IgE, стимулирует продукцию IgA

Продолжение таблицы 1

Цитокин	Эффекты
ИЛ-6	Активирует лейкоциты и остеокласты; участвует в дифференцировке В-лимфоцитов; регулирует липидный обмен, острые фазовые реакции и участвует в развитии анемии хронических заболеваний
ИЛ-7	Содействует и поддерживает активацию Т-клеток и НК-клеток и Т-клеток памяти, блокировка апоптоза и поддержание родственных взаимодействий Т-клеток-макрофагов
ИЛ-8	Инициация ответа острой фазы воспаления, хемоаттрактант и активатор дегрануляции гранулоцитов и Т-лимфоцитов
ИЛ-9	Пролиферация Т-клеток
ИЛ-10	Ингибитор воспаления и цитокинового каскада, подавляет активность Th1 и синтез ИФН γ
ИЛ-11	Синергист ИЛ-3, вводит в клеточный цикл гемопоэтические стволовые клетки, участвует в противоопухолевом иммунитете
ИЛ-12	Индукция дифференцировки Th1 препятствует анафилаксии
ИЛ-13	Индуктор дифференцировки Th2, переключает В-клетки на синтез реактинов, замедленный синергист ИЛ-4, способствует анафилаксии
ИЛ-17	Действуют синергически для усиления активации синовиальных фибробластов, хондроцитов и остеокластов
ИЛ-18	Способствует активации Th1, нейтрофилов и НК-клеток
ИЛ-21	Активирует Th17 и В-клетки
ИЛ-23	Развитие Th17
ИЛ-32	Активирует продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами и способствует дифференцировке остеокластов
ИЛ-33	Активирует тучные клетки и нейтрофилы
ФНО α	Активирует лейкоциты, эндотелиальные клетки и синовиальные фибробласты, индуцируя продукцию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ; подавление регуляторной Т-клеточной функции; активация остеокластов; и резорбция хряща и кости
ИФН γ	Активатор макрофагов, всех видов цитотоксичности, индуктор экспрессии ГКГС I, II и ICAM-1, способствует презентации антигенов, антагонист ИЛ-4 в действии на В-клетки
ТФР β , семейство	Подавляет экспрессию рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-6 на лимфоцитах, ингибитор макрофагов, фактор фиброплазии и ангиогенеза, в том числе васкуляризации
МИФ	Ингибитор миграции макрофагов, формирование гранулём
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: ИЛ – интерлейкин, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИФН γ – интерферон γ , ТФР β – трансформирующий фактор роста β , МИФ – фактор ингибирования миграции макрофагов, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор).

Развитие РА, сопровождается гипертрофией синовиальной оболочки с активной васкуляризацией. Характерное для хронического воспаления увеличение кровотока в синовиальной оболочке обеспечивается за счет вазодилатации и ангиогенеза [48; 80; 134].

Так, Alivernini S. и соавт. [10] 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 получил и Ramírez J. и соавт. [111] при изучении (в том числе морфологическом исследовании синовиальной оболочки 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 в исследуемых суставах по данным УЗ.

Процессы неоангиогенеза неразрывно связаны с воспалением при РА, и наличие этой связи доказано во многих исследованиях [47; 48; 124; 129; 134].

Учитывая ведущую роль этих патогенетических механизмов, проводились работы, посвященные изучению связи провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза [17], с УЗ признаками, характеризующими состояние синовиальной оболочки при РА (Таблица 2).

Таблица 2 – Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и уровня биомаркеров в крови у пациентов с РА: данные литературы

Автор	N	Длительность наблюдения	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Baillet A. и соавт. [17]	126	36 месяцев	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
Bugatti S. и соавт. [21]	161	12 месяцев	CXCL13 и счет СШ CXCL13 и счет ЭД	$r = 0,27; p = 0,003$ Выявлена $r = 0,26; p = 0,005$ Выявлена
Fazaа A. и соавт. [42]	38	одномоментное	ИЛ17 и счет СШ ИЛ17 и счет ЭД	$r = 0,433, p = 0,007$ Выявлена $r = 0,433, p = 0,000$ Выявлена
Kelly S. и соавт. [77]	12	одномоментное	счет ЭД и СШ и экспрессия генов цитокинов м-РНК: счет ЭД и ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ANG-1, СЭФР-Р3, СЭФР-А, СШ и ФНО α , ИЛ1 β , 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
Ramírez J. и соавт. [111]	55	одномоментное	счет СШ и ММП-2 счет СШ и ТФР- β 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

Продолжение таблицы 2

Автор	N	Длительность наблюдения	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Kawashiri S. и соавт. [76]	29	21 месяц	счет ЭД и рентгенологическое прогрессирование счет ЭД и уровни цитокинов (ММП-3, ANG-2 и sRANKL)	Выявлена Не выявлена
Hernández Díaz C. и соавт. [63]	21	одномоментное	ИЛ1 β , 10, 6, 5, 2, 4, 8, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ и УЗ признаки активного синовита	Не выявлена

Примечание: N – число пациентов; ММП – матриксная металлопротеиназа, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИФН γ – интерферон γ , ТФР β – трансформирующий фактор роста, ANG – ангиопоэтин, СЭФР-Р3 – рецептор 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, sRANKL – растворимый лиганд RANK.

Baillet A. и соавт. [17] у больных РА изучали связь между концентрацией ИЛ6 до начала терапии, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗ и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение трех лет наблюдения.

Была выявлена положительная корреляция между исходным уровнем ИЛ6, ЧПС и УЗ признаками воспаления суставов: наличия синовита по данным ЭД и СШ и выявлением эрозий.

Интересно, что концентрация СРБ коррелировала только с ЧПС. Эти данные позволили сделать вывод, что исходный уровень ИЛ6 является биомаркером синовита по данным УЗ, более чувствительным, чем СРБ.

В работе Fazaа A. и соавт. [42] 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 базальной клинической активностью РА и сохранением воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовита по данным УЗ, динамики клинической

активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [21]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов матричной РНК широкого спектра провоспалительных и ангиогенных медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ6, ангиопоэтин 1 и ангиопоэтин 2 (ANG-1 и ANG-2)) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [41].

В то же время Hernandez С.и соавт [63] не обнаружили связи уровней биомаркеров в крови, включая ИЛ1 β , ИЛ 10, ИЛ 6, ИЛ 5, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 8, ФНО α , ИФН γ) с УЗ признаками синовита у 21 пациента с РА в клинической ремиссии. В исследовании Ramirez J. и соавт. [112] у 55 пациентов с длительно текущим РА, находившихся в клинической ремиссии, отмечена корреляция между активностью субклинического синовита по данным ЭД, значениями DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI и уровнем проангиогенных биомаркеров, таких как матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2), ТФР β 1 и ANG. При этом корреляции между УЗ признаками синовита и концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17А, ИЛ17 F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, и ИЛ33) также не отмечено. В другом исследовании [76], у 29 пациентов с РА в клинической ремиссии, на фоне успешной терапии, была обнаружена связь персистирующего субклинического воспаления с наличием эрозий, однако при этом уровень биомаркеров (ММП-3, 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 [43; 44].

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

Таблица 3 – Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и клинических индексов активности у пациентов с РА: данные литературы

Автор	N	T	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Scheel A. и соавт. [102]	46	одномоментное	СОЭ и счет СШ СРБ и счет СШ DAS28 и счет СШ	Не выявлена Не выявлена Не выявлена
Filippucci E. и соавт. [46]	24	12 нед.	счет ЭД и DAS28 на 2 неделе счет ЭД и DAS28 на 6 неделе счет ЭД и DAS28 на 12 неделе	Не выявлена: $r = 0,382$ $p = 0,067$ $r = 0,178$ $p = 0,400$ $r = 0,256$ $p = 0,220$
Naredo E. и соавт. [95]	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
Nomeed B. и соавт. [59]	50	одномоментное	счет ЭД и СОЭ счет ЭД и СРБ счет СШ и СОЭ, СРБ	$r = 0,38$; $p = 0,006$ Выявлена $r = 0,30$; $p = 0,004$ Выявлена $r = 0,40$; $p = 0,004$ Выявлена
Scire C. и соавт. [121]	10 6	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	$r = 0,70$ $p < 0,001$ Выявлена $r = 0,44$ $p < 0,01$ Выявлена $r = 0,40$ $p < 0,01$ Выявлена не выявлена $r = 0,43$ $p < 0,01$ Выявлена не выявлена
Vlad V. и соавт. [142]	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
Dejaco C. и соавт. [35]	14 5	одномоментное	Оценка по УЗ и DAS 28 счет СШ и DAS 28 счет ЭД и DAS 28	$r = 0,40$ $p > 0,05$ Выявлена $r = 0,29$ $p > 0,05$ Выявлена $r = 0,38$ $p > 0,05$ Выявлена
Naredo E. и соавт. [96]	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
Ikeda K. и соавт. [69]	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
Geng Y. и соавт. [55]	20 2	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

Продолжение таблицы 3

Автор	N	Длительность наблюдения	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Zufferey P. и соавт. [149]	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
Harman H. и соавт. [52]	64	одномоментное	СОЭ и счет ЭД, СШ СРБ и счет ЭД, СШ	Не выявлена Не выявлена
Serqueira M. и соавт. [25]	41	одномоментное	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

Примечание: N – число пациентов; T – длительность наблюдения; РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду.

УЗ используется как инструмент для мониторинга активности болезни при РА. При этом выраженность синовиальной гипертрофии ≥ 2 по СШ и васкуляризации ≥ 1 по ЭД может быть признаком воспалительной активности заболевания [137].

Недавние исследования выявили присутствие васкуляризации соответствующей 1 по ЭД в нормальных суставах, что позволяет считать признаком воспаления счет ЭД ≥ 2 , хотя по-прежнему нет окончательного мнения по данному вопросу [15; 46; 67].

До 2005 года сопоставление клинических и УЗ признаков воспаления проводилось на смешанных группах больных и ограничивалась одним крупным суставом (чаще коленным) [74] или несколькими суставами [14]. Впервые внедрившийся метод доплеровской оценки кровотока, в том числе и спектральный, изучался на небольших по численности группах больных [109]. К числу первых наиболее значимых крупных исследований, следует отнести работы Scheel A. и соавт. [102], Naredo E. и соавт. [95] и Filippucci E. и соавт. [46], открывших продолжающуюся поныне дискуссию, о взаимосвязи клинических и УЗ индексов.

Основной целью исследования Scheel A. и соавт. [102] 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 СРБ.

Работа Filippucci E. и соавт. [46] 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 Naredo E. и соавт. [95]. У 94 пациентов с длительно текущим, активным РА обнаружена корреляция ЧПС с УЗ индексами выпота и синовита (СШ) и ЭД, не выявлено связи между результатом УЗ 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 тоже время, обсуждают возможность использования в повседневной практике индекса включающего 28 суставов, для которых связь между результатами клинического исследования и УЗ была наиболее значительной.

Количество 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 как с помощью СШ, так и ЭД. В одной из недавних работ было обнаружено, что все упрощенные индексы суставного счета хорошо коррелируют с общим 78-суставным показателем, и они также 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 [55].

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

Так Nameed В. и соавт. [59], 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 месяца) было исследование Scire С. и соавт. [121]. 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.

Vlad V. и соавт. [142] выявили высокий уровень связи показателей активности воспаления по УЗ (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 Geng Y. и соавт. [55].

В тоже время, в еще одном исследовании Naredo E. и соавт. [96] 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 УЗ 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 чувствительно-

стью для обнаружения субклинического синовита как в СШ, так и в ЭД у пациентов с ремиссией по DAS28 и SDAI.

Ikedo K. и соавт. [69] 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 (адалиумаб, тоцилизумаб).

Умеренная корреляционная связь как DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ с показателями СШ и ЭД в исследовании 563 пациентов с РА выявлена Zufferey P. и соавт. [149]. В процессе терапии, а также при снижении активности существенного изменения коэффициента корреляции не отмечено.

Оригинальные данные представили Dejaso C. и соавт. [35], 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 (0,65).

Неоднозначность результатов исследований может быть обусловлена различием УЗ 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 [68; 89]. 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 [46;125].

Понятие так называемого «субклинического синовита» также появилось с развитием методов визуализации [130]. Субклинический синовит включает в себя наличие воспалительных изменений в суставе, выявляемых при УЗ, 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 Kawashiri S. и соавт. [76] 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 месяцев. Наблюдавшиеся изменения оценивались по СШ и ЭД от 0 до 3 баллов. Средняя продолжительность болезни на момент назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) составила 3 месяца, УЗ проводилось в среднем через 21 месяц 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 ММП-3, СЭФР и sRANKL).

Ramírez J. и соавт. [111] изучали признаки синовита по данным УЗ у пациентов с РА в клинической ремиссии с определением уровня сывороточных биомаркеров воспаления и ангиогенеза. Пациенты с синовитом по ЭД (45,4% из общего числа включенных пациентов) имели более высокие показатели DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, и только 12% из них принимали глюкокортикоиды (≤ 5 мг / день), по сравнению с 40% пациентов без синовита по ЭД ($p = 0,044$). Полученные данные позволили сделать заключение, что у больных РА в клинической ремиссии с активным синовитом по данным УЗ выявляется более высокая исходная активность заболевания, чем у пациентов без него. Пациенты с синовитом также имели значительно более высокие уровни ангиогенных сывороточных маркеров (ММП-2, ТФР β , ANG) но не провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ИЛ 18, ИЛ 20, ИЛ 23, ИЛ 33). Ассоциации или корреляции между активным синовитом и уровнем провоспалительных цитокинов в данной группе пациентов не отмечалось.

В исследовании HernándezDíaz C. и соавт. [42] у 21 пациента с РА в клинической ремиссии проводилось определение уровня провоспалительных цитокинов и УЗ оценка суставов по данным СШ и ЭД. Субклинический синовит был выяв-

лен в 95%, а тендовагинит в 9,5% случаев. Связь между DAS28 и продолжительностью клинической ремиссии, длительностью заболевания и синовита по ЭД отсутствовала. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ 10, ИЛ 6, ИЛ 5, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 8, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ) были повышены у пациентов с продолжительностью клинической ремиссии менее 6 месяцев, а также от 13 до 24 месяцев. По данным УЗ отмечалась высокая частота субклинического синовита у пациентов с РА в клинической ремиссии. Уровень цитокинов не коррелировал с DAS 28 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 [107].

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 [31].

Выявление УЗ признаков воспаления в начале заболевания позволяет не только заподозрить наличие артрита на «доклинической» стадии, но и предположить возможный рецидив на фоне стартовой терапии.

В первую очередь обсуждается прогностическая роль исходного уровня выраженности воспаления. Naredo E. и соавт. [96] показали, что результаты ЭД позволяют прогнозировать клиническую активность заболевания, выявляемую при последующем динамическом визите. Такая же взаимосвязь была подтверждена Freeston J. и соавт. [50] наблюдавших пациентов с РА, у которых наличие «активного» воспаления по данным ЭД являлось предиктором нарастания клинической активности заболевания при дальнейшем наблюдении. В работе Foltz V. и соавт. [49] 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. Saleem B. и соавт. [118]

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 эрозивные изменения в суставах. Одно из недавних исследований проведенное Kawashiri S. и соавт. [75] показало, что у 47,5% пациентов наступало обострение в течение 12 месяцев после прекращения терапии. Оказалось, что только выявление эрозий костей по данным УЗ на момент прекращения терапии, было предиктором обострения заболевания. У пациентов с обострением РА и без него клинические характеристики и серологические биомаркеры, и результаты УЗ оценки синовиита существенно не различались.

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

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

Автор	N	Т	Результаты	
			Предикторы рецидива	Частота обострения
Alivernini S. и соавт., 2016[10]	42	6 мес.	СШ+/ЭД-	Через 3 месяца у 13 (30,9%) при снижении дозы, Через 6 месяцев после отмены ГИБП у 3 (10,3%)
Foltz V. и соавт., 2012[49]	85 (38 низкая активность, 47 в ремиссии)	12 мес.	ЭД+ и рентгенологическое прогрессирование ЭД+	ОШ 1,4, 95%-й ДИ 1,1–1,9 ОШ 6,3, 95%-й ДИ 2,0–20,3 Через 12 месяцев рецидив у 26 (32,1%), из них 11 были в ремиссии, 15 в низкой активности
Iwamoto T. и соавт., 2014 [71]	42	6 мес.	СШ+/ЭД+	(AUC 0,76 –0,73, p < 0,001) Через 6 месяцев рецидив у 16
Peluso G. и соавт., 2010[108]	48 PPA 46 ДтРА 20 здоровые	12 мес.	Группа ЭД+/СШ+ Группа ЭД-/СШ- и ЭД-/СШ+	У 47,1% рецидив У 20,0% рецидив
Scirè C. и соавт., 2009[121]	106 PPA (43 в клинической ремиссии)	24 мес.	ЭД+	Повышена: ОШ 12,8, 95%-й ДИ 1,6–103,5

Продолжение таблицы 4

Автор	N	T	Результаты	
			Предикторы рецидива	Частота обострения
Lamers-Karnebeek FB. и соавт., 2017[82]	259	12 мес.	Не выявлены	Не зависела от результатов УЗ
Kawashiri S. и соавт., 2017[75]	40	12 мес.	Наличие эрозий по УЗ данным	Повышена: ОШ 8,35, 95%-й ДИ 1,78–53,2, p = 0,006

Примечание: N – число пациентов, T – длительность наблюдения; PPA – 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 исследовании Marks D. и соавт. [91] ремиссия по DAS28 и по ЭД через 3 месяца сохранялась у 96%, через 6 месяцев у 63%, через 9 месяцев у 37%, через 18 месяцев у 34% больных. У 88% пациентов через 6 месяцев сохранялась низкая активность заболевания или ремиссия (DAS 28 оставался < 3,2) и ЭД ≤ 1. Признаки синовита по ЭД выявлены у 8 пациентов (25% от обострившихся), находившихся в ремиссии по DAS28. Факторами, способствующими возникновению ремиссии были негативность по РФ и более низкое значение DAS 28 на старте терапии ГИБП. Ухудшение было связано с наличием персистирующего по данным УЗ воспаления. В работе Foltz V. и соавт. [49] 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 (Таблица 5) [46; 135].

Таблица 5 – Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования при РА: данные литературы

Автор	N	T	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Taylor P. и соавт. [135]	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
Naredo E. и соавт. [95]	42 с PPA	12 мес.	счет ЭД и Sharp	r = 0,59–0,66, p < 0,001 Выявлена

Продолжение таблицы 5

Автор	N	Т	Результаты	
			Признаки	Взаимосвязь
Brown A. и соавт. [20]	90 с РА	12 мес.	счет ЭД и Sharp	$r = 0,032$, $p < 0,001$, Выявлена (ОШ 12,21, $p < 0,001$)
Fukae J. и соавт. [52]	31 с РА	50 нед.	счет ЭД и динамика счета Sharp Персистенция синовита по данным ЭД и динамика счета Sharp	Не выявлена
Foltz V. и соавт. [49]	85 с РА	1 год	счет ЭД и Sharp	Выявлена: счет ЭД являлся предиктором в рентгенологического прогрессирования (ОШ 1,4, $p < 0,001$)
Ikeda K. и соавт. [69]	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
Dougados M. и соавт. [38]	59 с ДтРА	2 года	счет ЭД и динамика счета Sharp счет СШ и динамика счета Sharp	Выявлена: счет ЭД и СШ после 4 месяцев терапии являлся предиктором рентгенологического прогрессирования через 2 года (OR = 2,79, 95%-й ДИ: 1,19–6,56; $p = 0,019$).
Funck-Brentano T. и соавт. [53]	127 с PPA	2 года	счет ЭД и сумма эрозий по счету Sharp	Выявлена: счет ЭД имел прогностическое значение через 1 год (OR = 1,51, 95%-й ДИ: 1,01–2,28), через 2 года (OR = 1,22, 95%-й ДИ: 1,04–1,42) Чувствит. 80%, специфичность 60%
Harman H. и соавт. [62]	68 с PPA	1 год	счет Sharp и ЭД на 12 месяце	$r = 0,354$, $p = 0,003$. Выявлена
Dale J. и соавт. [32]	111 с PPA	18 мес.	счет СШ и Sharp счет ЭД и Sharp	Не выявлена

Примечание: N – число пациентов, Т – длительность наблюдения.

Одной из первых работ по изучению возможности использования УЗ для прогнозирования прогрессирования рентгенологических изменений было исследование Taylor P. и соавт. [135]. 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 Шарпа через 54 недели.

В ряде работ продемонстрировано прогрессирование рентгенологических изменений в суставах в стадии клинической ремиссии, и УЗ признаки воспаления (в частности по данным ЭД) являлись предикторами этих изменений [20; 49]. По данным Токаи N. и соавт. [138] при УЗ суставов 44 пациентов с РА в клинической ремиссии в 59% случаев отмечался персистирующий синовит, который сопровождался отрицательной рентгенологической динамикой.

Нарастание рентгенологических изменений у пациентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 месяцев лечения ГИБП было продемонстрировано в исследовании Dougados M. и соавт. [38], наблюдавших 59 пациентов с РА. В работе Нама М. и соавт. [58] 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 Naredo E. и соавт. [95; 96], 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 [95]. В другой работе показана возможность использования ЭД для прогнозирования рентгенологического прогрессирования при отмене ГИБП [96].

По данным работы Ikeda K. и соавт. [69] у 21 из 57 пациентов (36,8%), наблюдавшихся в течение 24 недель 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 исходов РА. Так Fukae J. и соавт. [52] изучали взаимосвязь между активным синовитом суставов кистей и рентгенологическим прогрессированием при низкой клинической активности РА на фоне терапии ГИБП. Значимой взаимосвязи результатов УЗ со счетом Шарпа не было обнаружено. Однако выявлено достоверное нарастание эрозивных изменений по данным рентгенографии по мере увеличения длительности сохранения синовита.

Ассоциацию сохраняющейся по данным УЗ активности синовита с прогрессированием деструктивных изменений наблюдали и другие авторы. Так Harman H. и соавт. [62] 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, наблюдавшихся в работе Baillet A. [17].

Гипотетически можно предположить, что увеличение длительности наблюдения позволит определить связь исходных показателей с дальнейшим прогрессированием. Одну из таких работ выполнили Funck-Brentano T. и соавт. [53], которые обследовали 127 пациентов с ранним артритом. В течение двух лет наблюдения было показано, что ЭД позволяет прогнозировать рентгенологическое прогрессирование. Наличие эрозий по данным УЗ до лечения также являлось предиктором усугубления эрозивных изменений через год от начала терапии.

Vreju F. и соавт. [143] также проследили связь костной деструкции с сохраняющейся по данным УЗ воспалительной активностью у 24 пациентов с РА. Положительный ЭД сигнал был обнаружен в 30 (53,6%) из 56 суставов 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 эрозивных изменений в суставах [78]. Значение ЭД для прогнозирования структурных изменений суставов доказана также Sreerangaiah D. и соавт. [128].

Еще одним немаловажным вопросом является сопоставление двух методов исследования – УЗ и рентгенографии – в определении эрозивных изменений при РА. Таких работ тоже немногочисленное количество.

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 УЗ изменений суставов, в которых чаще всего используется раздельная полуколичественная оценка синовита по данным СШ и ЭД [14; 100; 107]. В последнее время ряд авторов производит оценку с помощью комбинированного счета GLOESS (Global OMERACT-EULAR Synovitis Score), где также производится полуколичественная оценка синовита, по СШ и ЭД [141].

Основным критерием оценки является выраженность васкуляризации синовии 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 изменений с индексами активности, но определялся низкий уровень связи с ЧПС и ЧБС [29].

Еще одной из причин скептического отношения к изменениям, выявляемым при УЗ, особенно к тем, которые расцениваются как субклинический синовит, явился ряд исследований, выявивших подобные признаки у здоровых добровольцев. Radovano I. и соавт. [107] 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%). Причем подавляющая часть «ложноположительных» результатов основывалась на пограничных (1 балл) значениях полуколичественной оценки воспаления. Подобные результаты представлены и рядом других авторов [40; 79].

Отдельным вопросом стоит количество исследуемых суставов при оценке активности заболевания. По данным исследований это число варьирует от 6 [118] до 44 [99; 121] (Таблица 6).

Таблица 6 – Объем ультразвукового исследования по данным литературы

Автор	Число исследуемых суставов	Группы суставов
Saleem B. и соавт., [118]	6	ЛЗС, 1-5 ПяФС доминантной руки
Backhaus M. и соавт. [15; 103; 104]	7	запястье, 2-3 ПяФС, 2-3 ПМФС, 2,5 ПлФС доминантной стороны
Brown A. и соавт. [20; 21]	8	ЛЗС, МЗС, дистальный луче-локтевой, запястно-локтевой, 2-5 ПяФС доминантной руки
Peluso G. и соавт., Spinella A. и соавт. [108; 127]	12	ЛЗС, МЗС, 2-3 ПяФС, 2-3 ПМФС билатерально
Foltz V. и соавт. [49]	14	запястье, 2-5 ПяФС, 2-5 ПлФС, билатерально
Saleem B. и соавт. [118]	18	запястье, 2-5 ПяФС, 2-5 ПМФС, билатерально
Sakellariou G. и соавт. [116]	22	запястье, ПяФС, ПМФС, билатерально
Wakefield F. и соавт. [145]	42	Плечевые, локтевые, суставы запястья, ПяФС, ПМФС, коленные, голеностопные, ПлФС билатерально
Sciré C. и соавт. [121]	44	Плечевые, грудино- и акромиально-ключичные, локтевые, суставы запястья, ПяФС, ПМФС, коленные, голеностопные, ПлФС билатерально
Naredo E. и соавт. [99]	44	Суставы запястья, ПяФС, ПМФС, локтевые, плечевые, тазобедренные, коленные, голеностопные, ПлФС билатерально

В работе Saleem В. оценивались шесть суставов доминирующей руки [118]. Исследование суставов запястья было включено во всех исследованиях, изменялось только их количество. Так, в работе Saleem В. включались все пястно-фаланговые суставы [118], тогда как в работах Brown А. оценка производилась во 2–5-пястно-фаланговых суставах [20; 21]. Backhaus М. и соавт предложили использовать 7-суставной индекс, включающий лучезапястный сустав, 2-3 пястно-фаланговые, 2-3 проксимальные межфаланговые и 2,5 плюсне-фаланговые суставы, который нашел широкое применение в клинических исследованиях [15; 103;104]. Некоторые ученые включали в исследование суставы ног и рук [18; 99; 121; 145]. Крупные суставы (плечевые, локтевые, коленные и голеностопные) оценивались в двух работах [121; 99]. Грудино-ключичные, акромиально-ключичные и тазобедренные суставы были оценены в тех же работах.

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 [23].

Несмотря на имеющиеся противоречия и отсутствие многоцентровых исследований, на основе большого количества опубликованных работ, обсуждаемых в настоящем обзоре, в 2013 году были разработаны и предложены для использования рекомендации по методам визуализации при РА [28] (Таблица 7).

Таблица 7 – Рекомендации EULAR по использованию методов визуализации при РА

Рекомендация	Сила рекомендации
1. При сомнительном диагнозе РА для достоверности диагноза наряду с клиническими критериями может использоваться Рентгенография, УЗ или МРТ	9,1 (95%-й ДИ от 8,6 до 9,6)
2. Наличие активного воспаления по данным УЗ и МРТ может быть расценено как предиктор клинических проявлений РА из недифференцированного воспалительного артрита	7,9 (95%-й ДИ от 6,7 до 9,0)
3. УЗ и МРТ в выявлении воспаления суставов превосходят клиническое обследование; эти методы должны быть рассмотрены для более точной оценки воспаления	8,7 (95%-й ДИ от 7,8 до 9,7)
4. Рентгенография кистей и стоп должна быть использована в качестве исходного метода визуализации для обнаружения повреждения. Тем не менее, ультразвук и / или МРТ следует проводить, если рентгенография не отображает повреждения, и могут быть использованы для обнаружения повреждения на более раннем этапе (в особенности при раннем РА)	9,0 (95%-й ДИ от 8,4 до 9,6)

Продолжение таблицы 7

Рекомендация	Сила рекомендации
5. Отек костного мозга по данным МРТ является сильным независимым предиктором последующего рентгенографического прогрессирования при раннем РА и должны быть рассмотрены для использования в качестве прогностического показателя. Воспаление суставов (синовит), обнаруженное с помощью МРТ или УЗ, а также повреждения суставов, обнаруженного рентгенографией, МРТ или УЗ также можно рассматривать для прогнозирования дальнейшей деструкции	8,4 (95%-й ДИ от 7,7 до 9,2)
6. Воспаление, обнаруженное с помощью методов визуализации можно расценивать как более значимый предиктор ответа на терапию, чем клиническая оценка активности заболевания; визуализация может быть использована для прогнозирования эффективности терапии	7,8 (95%-й ДИ от 6,7 до 8,8)
7. Учитывая лучшее выявление воспаления при помощи УЗ и МРТ по сравнению с клиническим осмотром, эти методы обследования могут быть информативны для оценки активности заболевания	8,3 (95%-й ДИ от 7,4 до 9,1)
8. Должна проводиться периодическая оценка повреждения суставов, как правило, это рентгенография кистей и стоп. МРТ (и, возможно, УЗ), является более чувствительным методом для выявления изменений в суставах и может быть использована для мониторинга прогрессирования заболевания	7,8 (95%-й ДИ от 6,8 до 8,9)
9. Мониторинг функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника на рентгенограмме в боковой проекции, проведенный при сгибании и в нейтральном положении, должны проводиться у пациентов с клиническими проявлениями поражения шейного отдела. При отсутствии признаков поражения по данным рентгенограммы и наличии неврологических изменений, должно проводиться МРТ	9,4 (95%-й ДИ от 8,9 до 9,8)
10. По данным УЗ и МРТ можно обнаружить воспаление, которое может служить предиктором последующего повреждения суставов, даже у пациентов в клинической ремиссии, и может быть использовано для оценки персистирующего воспаления	8,8 (95%-й ДИ от 8,0 до 9,6)

Для настоящего исследования применимы и актуальны 3–10-я рекомендации, в контексте значения УЗ признаков воспаления и эрозивных изменений для оценки активности заболевания и прогноза.

Рекомендация № 3 основана на результатах многочисленных исследований, которые доказали, что по данным УЗ признаки воспаления выявляются значительно чаще, чем при клиническом осмотре [12; 19; 24; 26; 46; 57; 64; 65; 81; 86; 109; 113–115; 131–133; 136; 146].

Вклад УЗ изменений в прогрессирование деструкции обсуждается в рекомендациях № 4 и № 5. Известно, что УЗ выявляет начальные эрозивные изменения, не видимые на рентгенографии. Dohn et al. сообщили о прогрессировании деструкции по данным рентгенографии с пороговым значением СШ 11,2, (95%-й ДИ от 0,65 до 195,7; $p = 0,1$), и пороговым уровнем ЭД 7,6 (95%-й ДИ от 0,91 до 63,24 $p = 0,061$) [113]. Исходный теносиновит на УЗ также предсказывает нарастание числа эрозий через 1 год (OR 7,18) и 3 года (OR 3,4) [114].

Исходное обнаружение эрозии, выявляемых различными методами визуализации, имеет предсказательное значение для дальнейшего образования новых эро-

зий через 6 месяцев; МРТ-эрозии (β 0,63; $p < 0,001$), радиографические эрозии (0,66; p 0,04), при этом ультразвуковые эрозии менее значимы (β 0,57, p 0,07) [66].

Рекомендация №6 обоснована исследованием Ellegaard К и соавт., где определялась ЭД активность и клинические параметры на исходном уровне, и оценивалась эффективность терапии через 1 год. Было показано, что ультразвуковая ЭД активность является единственным исходным параметром для прогнозирования продолжительности лечения ($p = 0,024$); ЧБС, ЧПС, СРБ и DAS28 не показали существенной связи [40].

Freeston J. и соавт. выявили, что низкопольная МРТ без контраста также показывает слабую чувствительность при обнаружении синовита по сравнению с УЗ- ЭД [51].

В рекомендации № 8 говорится о важности и преимуществах УЗ в выявлении эрозивных изменений. DohnU. и соавт. провели сравнительные исследования возможностей рентгенографии, КТ, УЗ и МРТ в обнаружении эрозий. Показано, что КТ в качестве эталонного метода имеет точность 81%, МРТ 89% и УЗ 80%, с высокой специфичностью и самой низкой чувствительностью в сравнении с рентгенографией. В систематическом обзоре описано, что ультразвук является более эффективным для обнаружения эрозии в сравнении с рентгенографией, и сопоставим с МРТ[16; 36; 37].

О предикторной роли УЗ свидетельствует рекомендация № 10. Ряд авторов отмечают, что синовит по ЭД выявляется у 15–62% пациентов в клинической ремиссии в соответствии с общепринятыми критериями ремиссии [106; 108; 119; 145]. Наличие субклинического синовита также является прогностическим фактором рентгенологической прогрессии [20; 84; 87; 94;121; 140], а наличие синовита по ЭД является фактором риска рецидива заболевания [84; 87; 94].

На настоящий момент, несмотря на разнополярность мнений в области изучения роли УЗ суставов при РА, вплоть до полного отрицания его прогностического значения [23], этот метод активно используется не только для установления диагноза, но и динамической оценке эффективности терапии, а также прогнозирования исходов.

Отсутствие конкретизированных рекомендаций по УЗ в диагностике и ведении пациентов с воспалительными артритами, особенно РА, препятствует оптимальному использованию УЗ в клинической практике, ограничивая его преимущества для прогноза исходов. В связи с этим, была сформирована рабочая группа экспертов УЗ, для того, чтобы рассмотреть этот вопрос и подготовить руководство. В нем представлено пять новых алгоритмов, которые показывают когда и на каких этапах можно использовать УЗ при РА [31].

Первый алгоритм предлагают использовать для установления или подтверждения диагноза РА. Новые классификационные критерии 2010 года позволяют установить диагноз РА на ранней стадии, что обеспечивает более раннее начало терапии и предотвращение рентгенологического прогрессирования. Однако, новые критерии имеют недостаточную чувствительность и специфичность (гипердиагностика). Рядом исследований доказано, что УЗ обладает большей точностью в выявлении изменений в суставах, чем клинический осмотр и рентгенография. При обнаружении УЗ признаков синовитов пациенты с клиническим олигоартритом будут соответствовать критериям ACR/EULAR в более ранние сроки при проведении УЗ, чем при обычном клиническом осмотре.

Предполагается, что пациенты с высоким риском РА из-за наличия жалоб и/или серопозитивности, или с клиническим подозрением на РА, должны пройти УЗ оценку вместе с полным клиническим исследованием, включая рентгенографию. Эта дополнительная оценка могла бы улучшить диагностику при применении критериев ACR / EULAR, выявлением дополнительного количества воспаленных суставов по СШ, либо подтвердив наличие субклинического синовита при ЭД, что позволяет установить диагноз на более ранней стадии. Также УЗ будет решающим в плане исключения диагноза РА при отсутствии признаков воспаления.

Кроме того, предлагается проводить УЗ оценку у пациентов, соответствующих критериям ACR / EULAR до начала лечения. Использование УЗ у этих пациентов может помочь обнаружить ложноположительных пациентов, исключив другие сопутствующие патологии, такие как обострение остеоартрита или микро-

кристаллические артриты, в зависимости от выявленных характерных изменений на УЗ (остеофиты, кристаллы, наличия двойного контура и т. д.).

Опубликованные данные показывают, что с помощью УЗ можно оценить ответ на терапию (от 1 недели до 1 года) у пациентов, получавших БПВП. Как СШ, так и ЭД, столь же чувствительны, как и клинические исследования и лабораторные маркеры при обнаружении изменений у пациентов с РА, которым была инициирована терапия. Чем более полно проведено УЗ, тем более чувствительными являются обнаруженные изменения. Тем не менее, сокращенные шкалы оценки суставов по УЗ также показали хорошую чувствительность.

В третьем алгоритме показано предлагаемое использование УЗ у пациентов с РА получающих БПВП для: (1) переоценки невоспалительных причин плохого клинического ответа на терапию у пациентов без УЗ синовита (А), (2) эскалации дозы препарата у пациентов с отсутствием ответа на лечение и подтвержденным УЗ синовитом(В), (3) поддержание или снижение дозы у пациентов с хорошим клиническим ответом и отсутствием УЗ синовита (С) и, наконец, (4) решение об эскалации дозы у пациентов на БПВП с хорошим клиническим ответом, но выраженным УЗ синовитом (D).

Четвертый алгоритм показывает, что предлагаемое использование УЗ для оценки проводимого лечения оправдано у пациентов с потерей клинического ответа с УЗ синовитом или без него, соответственно, независимо от лечения (БПВП и/или бБПВП). В частности, снижение дозы препаратов было бы нецелесообразным у пациентов с хорошим клиническим ответом и наличием УЗ синовита. Как ЭД, так и СШ, обнаруженный УЗ синовит способен прогнозировать деструктивные изменения как при раннем РА, так и при установленном заболевании. Важность УЗ синовита у пациентов на бБПВП требует дальнейшего изучения.

Устойчивая ремиссия важна, поскольку рецидивы предсказывают деструктивные нарастания с течением времени и снижение трудоспособности. Исследования показали, что у пациентов в ремиссии, определяемой с использованием различных критериев ремиссии, субклинический синовит присутствует как по СШ, так и ЭД. Наличие уз-синовита, не зависит от того, получает ли пациент БПВП

или bБПВП. Исследования пациентов на терапии БПВП показали, что ЭД >1 связан с эрозивным прогрессированием по данным рентгенографии и наличие СШ указывает на возникновение или нарастание количества эрозий.

В пятом алгоритме изложено использование УЗ при назначении как БПВП, так и bБПВП, у пациентов, которые находятся в стабильном клиническом состоянии. Если по данным УЗ не обнаружены признаки синовита, то необходимо либо продолжить лечение, либо рассмотреть вопрос о снижении дозы. Если по данным УЗИ обнаружен синовит, необходимо рассмотреть изменение или оптимизацию текущего лечения.

На настоящий момент требуются исследования с разработкой общих стандартов обследования и оборудования, которые могут способствовать накоплению новых факторов, позволяющих более корректно определить место УЗ в повседневной деятельности врачей ревматологов. Наше исследование посвящено данной проблеме.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинический материал

Настоящее исследование выполнено в рамках научной темы 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», государственный регистрационный номер 01201454666.

В исследование включены больные с ранним РА, наблюдавшиеся 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) [3], прошедшие УЗ и рентгенологическое исследование суставов в первый год наблюдения.

Исследуемые группы и структура исследования

В рамках программы РЕМАРКА все пациенты с РА соответствовали критериям ACR 1987 г. и классификационным критериям РА (ACR/EULAR 2010). Все пациенты были в возрасте старше 18 лет, с высокой или умеренной активностью заболевания на момент включения ($SDAI \geq 11$, припухших и болезненных суставов ≥ 3 + СОЭ (Вестергрэн) ≥ 28 мм/ч либо СРБ ≥ 10 мг/л).

Из исследования исключались пациенты:

- с активным туберкулезом;
- с положительной пробой Манту (папула ≥ 5 мм) и/или подозрительными на активный туберкулёзный процесс рентгенологическими изменениями в легких в сочетании с положительным диаскин-тестом или квантифероновым тестом,
- с наличием вирусного гепатита В, инфицированностью вирусом гепатита В,
- с онкологическими заболеваниями в течение ближайших 10 лет;
- с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы,
- с тяжелой застойной сердечной недостаточностью,

- с активной бактериальной или вирусной инфекцией,
- с аллергической реакцией на белковые препараты в анамнезе,
- беременные и кормящие грудью.

При наличии хотя бы одного критерия исключения больной не должен включаться в исследование.

Структура исследования

Согласно протоколу исследования, визиты пациентов осуществлялись перед включением в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала терапии, а также на момент окончания исследования (длительность наблюдения составила 49 [45; 53] месяцев) (Рисунок 1).

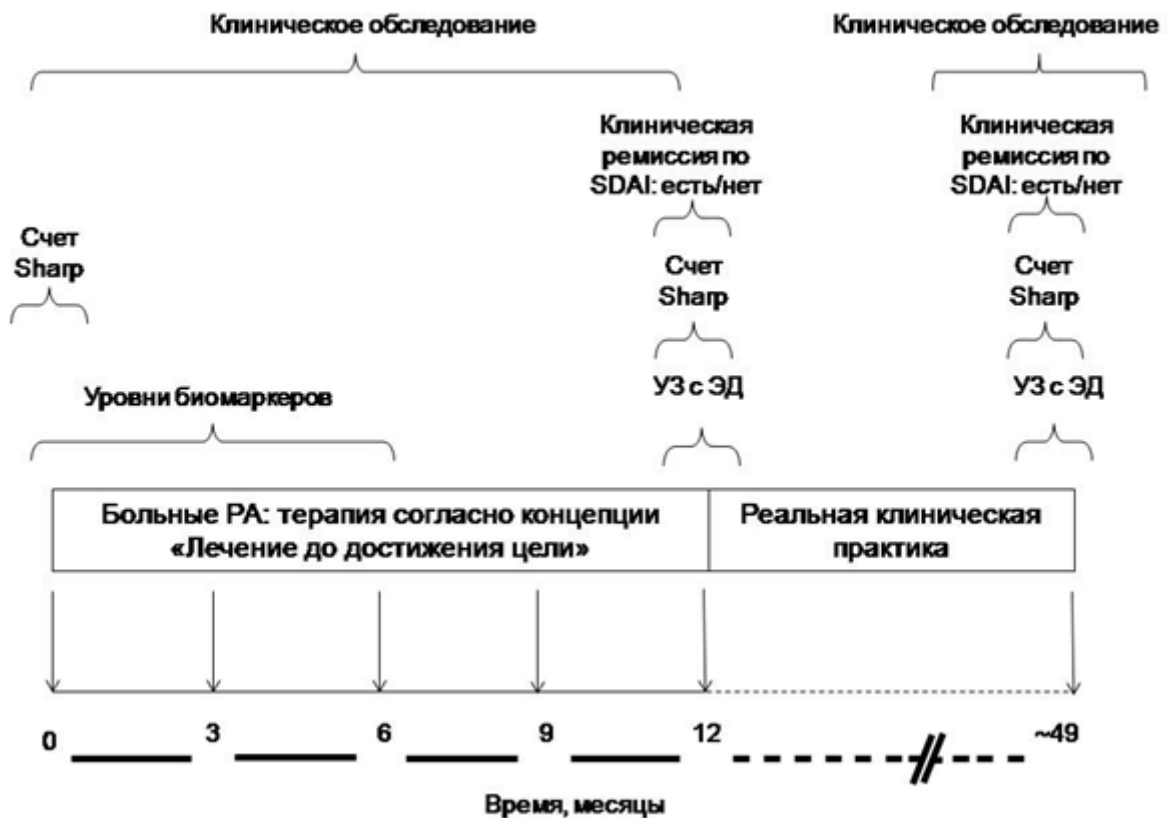


Рисунок 1 – Структура диссертационного исследования

Первый год наблюдения лечение пациентов осуществлялось согласно концепции «лечение до достижения цели» [3]. Конечной точкой исследования являлось достижение пациентами ремиссии по индексу SDAI ($< 3,3$). В дальнейшем ведение и лечение пациентов осуществлялось в реальной клинической практике.



Рисунок 2 – Соотношение групп пациентов, включенных в исследование

Общая группа пациентов

Из 283 пациентов, вошедших в программу РЕМАРКА, в исследование по теме диссертации включено 85 пациентов в возрасте от 20 до 73 лет, которым в полном объеме было выполнено УЗ суставов, рентгенограммы кистей и стоп, а также клиническое и лабораторное обследование на момент начала исследования, в первый год наблюдения и на момент окончания исследования (Рисунок 2).

Общая характеристика представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Общая характеристика всех пациентов с РА на момент начала наблюдения, включенных в исследование (n = 85)

Параметры	Показатели
Возраст, лет, Me [25; 75 перцентиль]	53[44; 61]
Длительность заболевания, мес, Me [25; 75 перцентиль]	8,0 [4; 24]
Число припухших суставов, Me [25; 75 перцентиль]	10 [5; 12]
Число болезненных суставов, Me [25; 75 перцентиль]	10 [6; 15]

Продолжение таблицы 8

Параметры	Показатели
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,6 [4,79; 6,33]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	29,49 [20,2; 41,96]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	1/1/32/51
CDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	27 [19,2; 37,5]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	35 [10; 50]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	13,5 [1,8; 39,4]
РФ+, n	74 (87%)
АЦЦП+, n	71 (84%)

Группа пациентов для оценки связи с биомаркерами

Среди пациентов, вошедших в программу РЕМАРКА, для оценки взаимосвязи ультразвуковых признаков и биомаркеров в исследование включено 38 пациентов, которым проводилась одновременная оценка цитокинового профиля в течение первых 6 месяцев наблюдения и ультразвуковое исследование в течение года наблюдения (Рисунок 2), их общая характеристика представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование оценки взаимосвязи биомаркеров и УЗ (n = 38).

Параметры	Показатели
Возраст, лет, Ме [25; 75 перцентиль]	55 [48; 62]
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	8,0[5,0; 11]
Число припухших суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	9[5;13]
Число болезненных суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	10,5 [6; 17]
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,91[4,76; 6,41]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	37,65[20,75; 42,9]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	0/1/12/25
CDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	32,05[17; 41,9]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	28[17; 44]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	27,9[6,7; 48,5]

Продолжение таблицы 9

Параметры	Показатели
РФ+, n	90%
АЦЦП+, n	95%

Группа пациентов для оценки взаимосвязи УЗ и эрозивных изменений в течение года наблюдения

Из общего количества выборки больных РА (85 человек, см. Таблицу 8), вошедших в исследование по теме диссертации, отобраны 76 пациентов, с протоколами ультразвукового исследования на всех точках, а также рентгенограммами кистей и стоп на момент включения и через год (Таблица 10).

Таблица 10 – Общая характеристика пациентов с РА, наблюдаемых в течение 1 года исследования (n = 76)

Параметры	До терапии
Возраст, лет, Ме [25; 75 перцентиль]	53,5 [44,5; 61]
Длительность заболевания, мес., Ме [25; 75 перцентиль]	6,5 [4; 22]
Число припухших суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	8 [5; 12]
Число болезненных суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [5,5; 16]
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,62 [4,69; 6,33]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	29,65 [19,87; 41,98]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	1/1/28/46
CDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	27,7 [18,1; 38]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	34,5 [9,5; 50,5]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	11,4 [1,55; 38,05]
РФ+, n	66 (87%)
АЦЦП+, n	63 (83%)

Группа по сопоставлению ультразвукового и рентгенологического методов обследования

Сопоставление двух методов проведено у 76 пациентов с РА, с протоколами ультразвукового исследования на всех точках, а также рентгенограммами кистей и

стоп на момент включения и через год. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Общая характеристика пациентов с РА по сопоставлению ультразвукового и рентгенологического методов обследования на момент включения (n = 76).

Параметры	На момент включения в исследование
Возраст, лет, Ме [25; 75 перцентиль]	53,5 [44,0; 61,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	6,0 [4,0; 16,5]
Число припухших суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	7 [5; 11,5]
Число болезненных суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	9,5 [5,0; 14,5]
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,53 [4,54; 6,15]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	28,5 [19,38; 40,14]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	1/1/28/46
CDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	26,25 [17,25; 36,5]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	34,5 [8,5; 50]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	11,4 [1,1; 35,4]
РФ+, n	66 (87%)
АЦЦП+, n	63 (83%)

Динамическое обследование

За время наблюдения в реальной клинической практике части пациентов терапия ГИБП была не доступна на регулярной основе, в связи с чем, к окончанию наблюдения лишь у 20% больных сохранялась клиническая ремиссия.

На фоне терапии «лечение до достижения цели» отмечалась выраженная клиническая (Рисунки 3, 4), лабораторная (Рисунки 5, 6) динамика, также ответ на терапию иллюстрирует динамика комбинированных индексов активности (Рисунки 7–9).

К году наблюдения 34 пациента из 85 (40%) достигли клинической ремиссии.

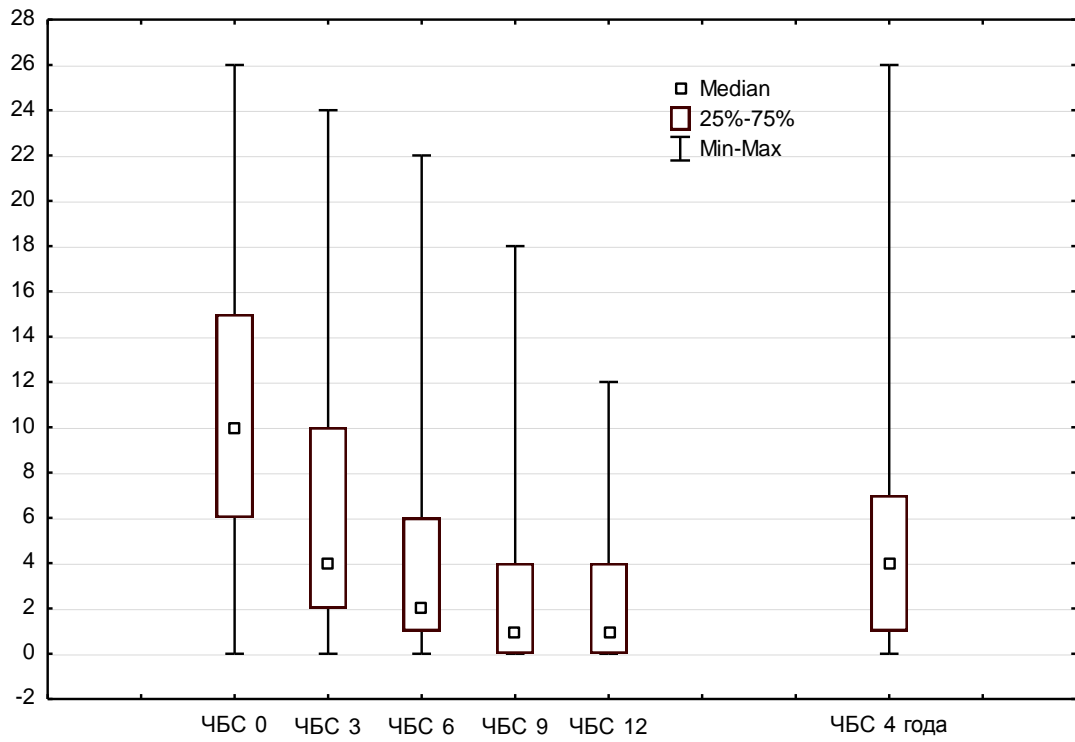


Рисунок 3 – Динамика ЧБС в течение исследования

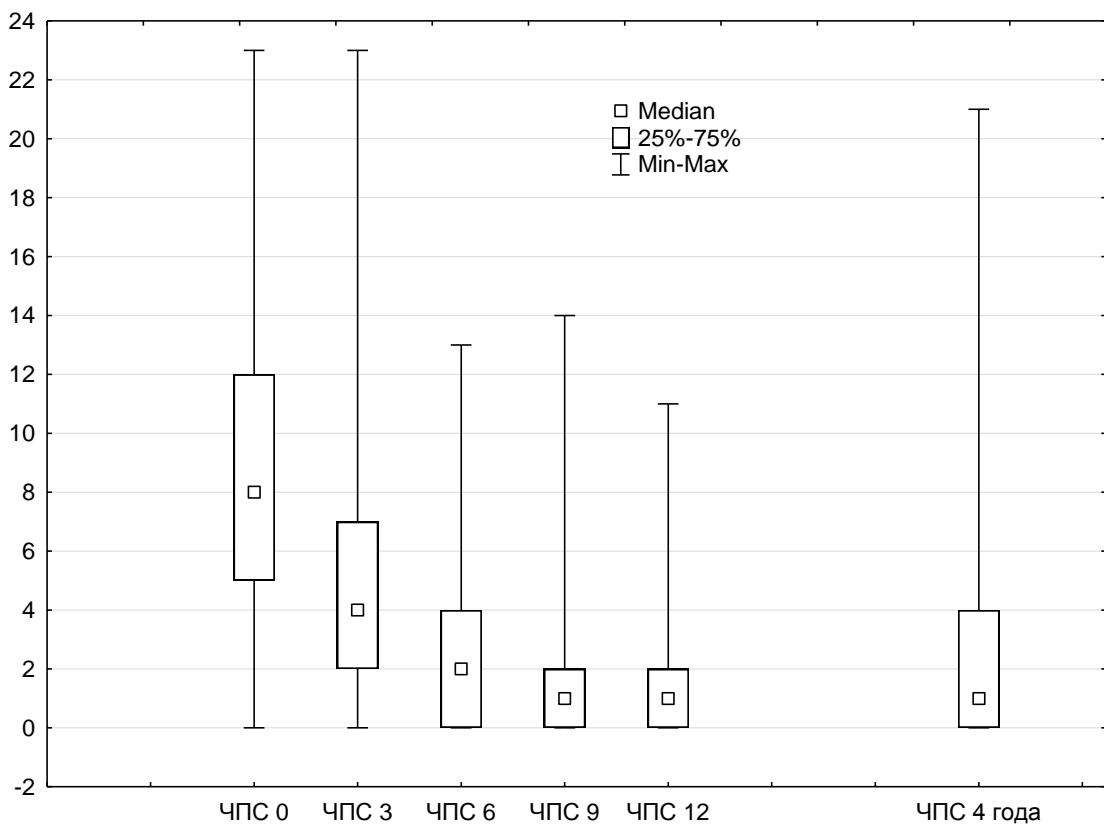


Рисунок 4 – Динамика ЧПС в течение исследования

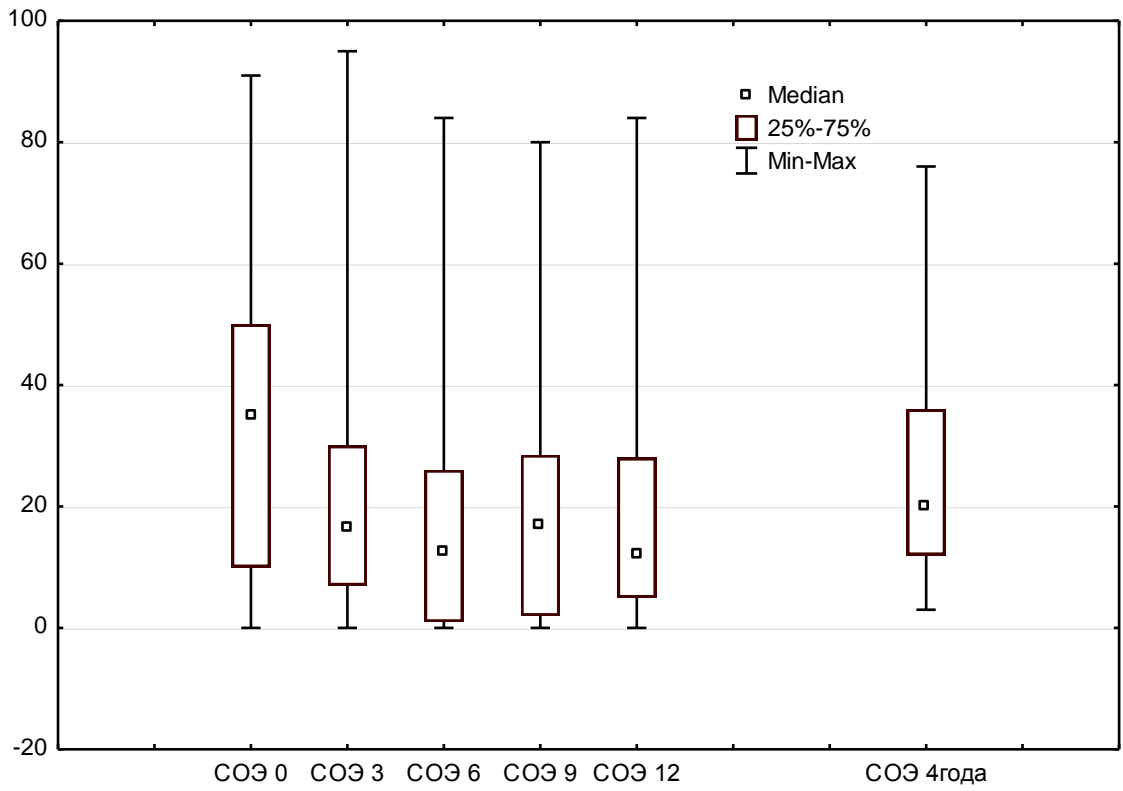


Рисунок 5 – Динамика СОЭ в течение исследования

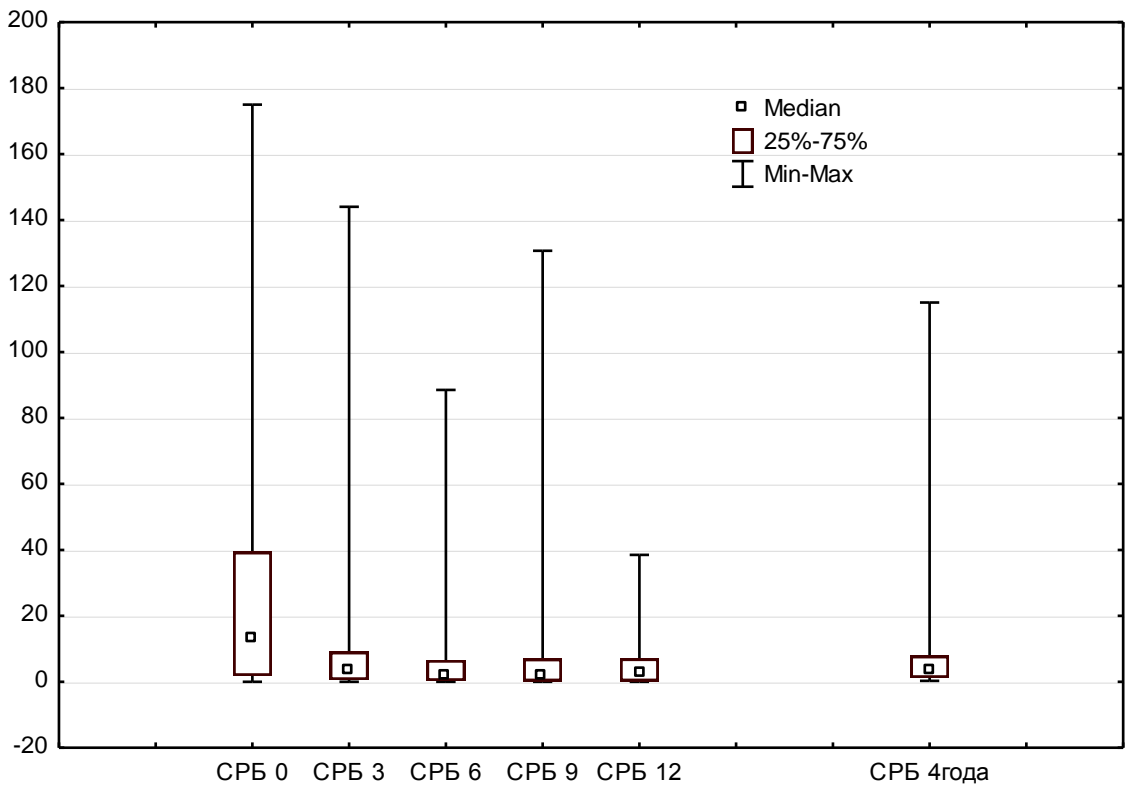


Рисунок 6 – Динамика СРБ в течение исследования.

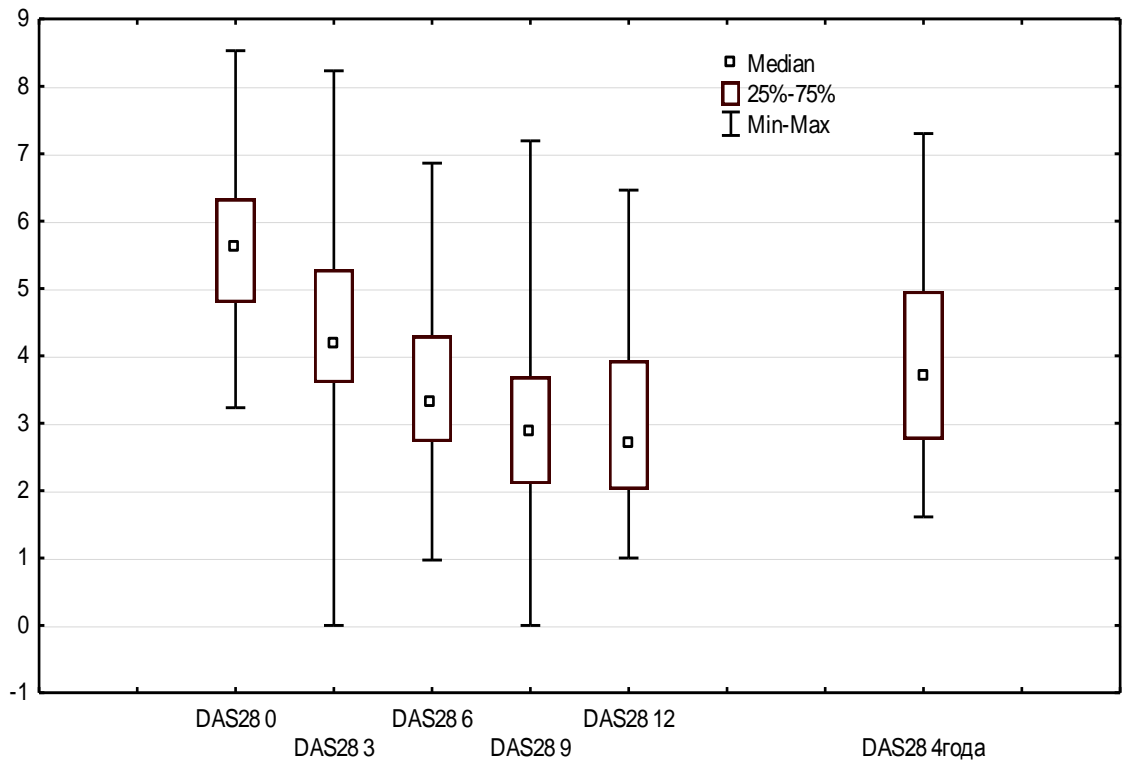


Рисунок 7 – Динамика DAS28 в течение исследования

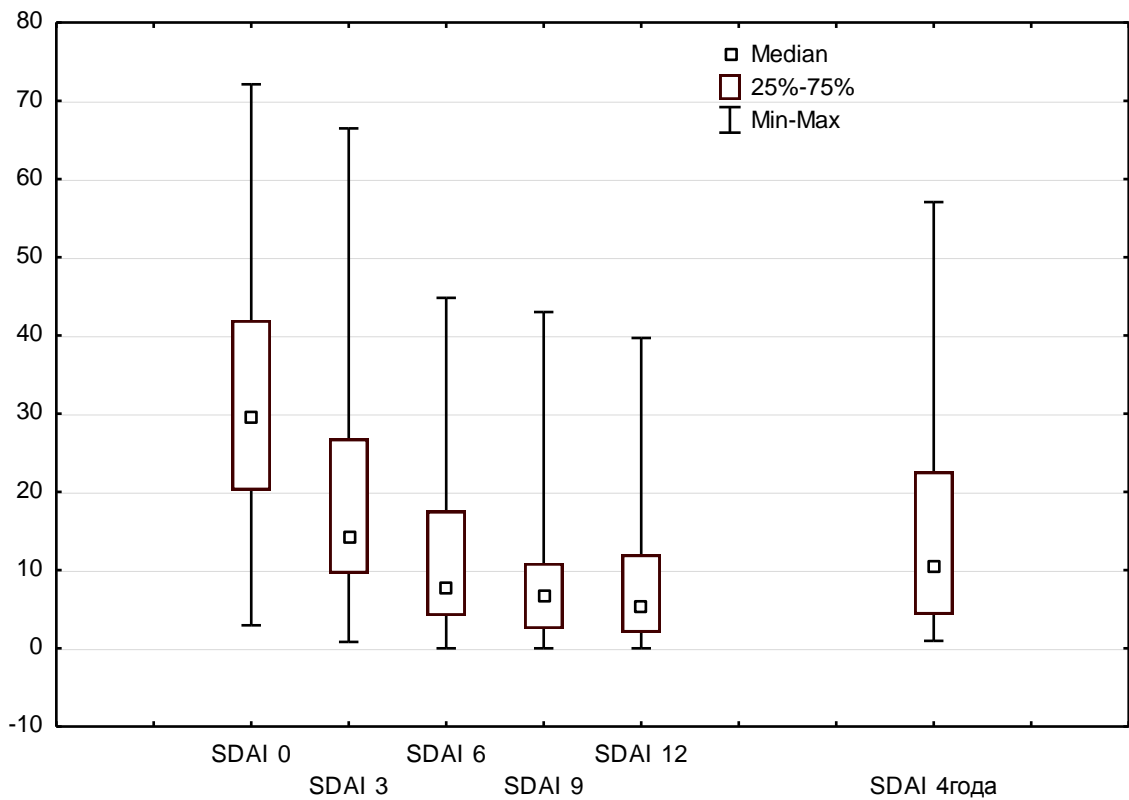


Рисунок 8 – Динамика SDAI в течение исследования

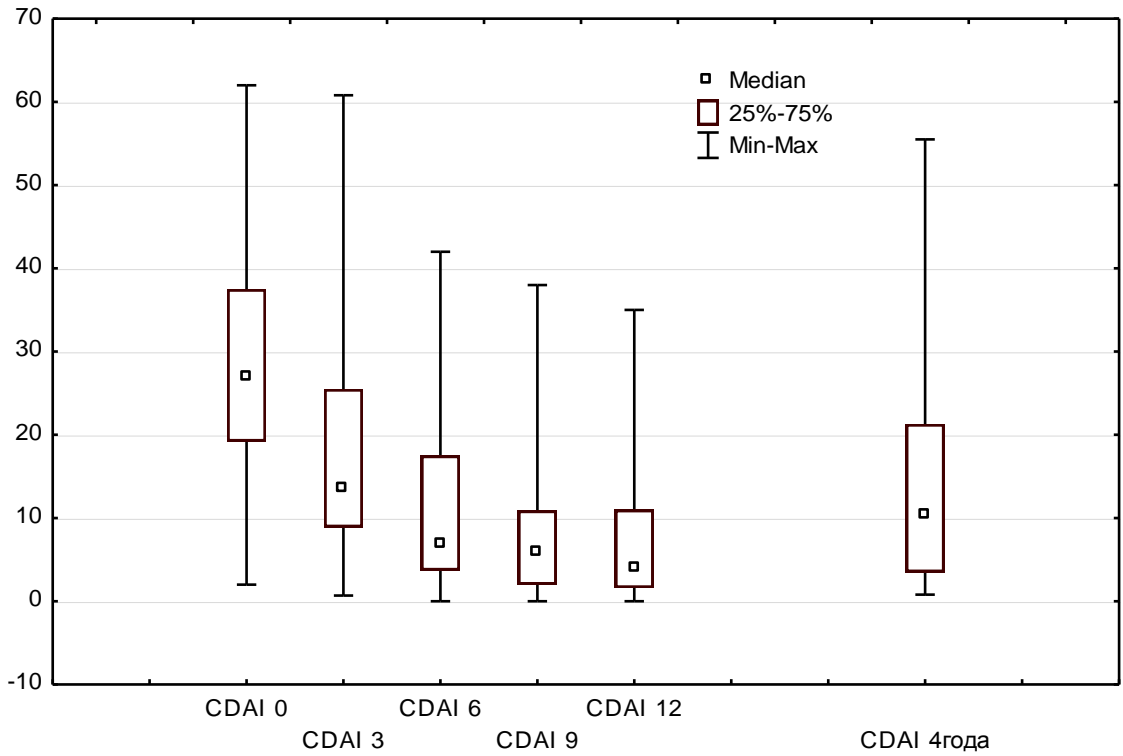


Рисунок 9 – Динамика CDAI в течение исследования

Распределение пациентов по степеням активности (SDAI) на момент завершения исследования представлено на Рисунке 10.

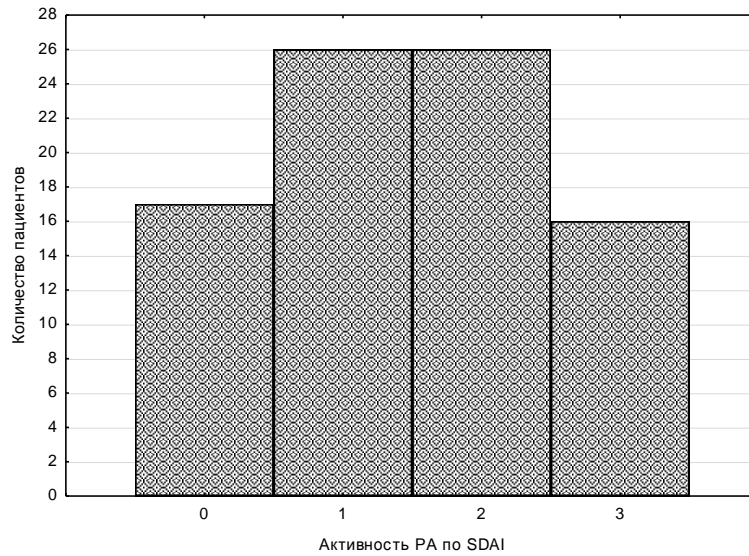


Рисунок 10 – Распределение пациентов в зависимости от активности по SDAI на момент окончания исследования

2.2. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование

2.2.1. Клиническое обследование

Клиническое обследование больных РА включало однократный осмотр врача-исследователя с оценкой суставного статуса и общего состояния здоровья больного. На момент осмотра оценивались количество болезненных и припухших суставов (из 28), общее состояние здоровья пациента по ВАШ (как самим больным, так и врачом), оценка состояния функциональных нарушений по опроснику HAQ.

Оценка активности РА осуществлялась с использованием комбинированных индексов (DAS28, CDAI и SDAI) на основе следующих параметров (общей оценки состояния здоровья больным (ООЗБ) в мм ВАШ, общей оценки активности болезни врачом (ООАВ) в мм ВАШ, числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов из 28, СОЭ в мм/ч, СРБ в мг/дл). При подсчете используется значение СОЭ по Вестергрену.

$$1. SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ \text{ (мг/дл)}.$$

Активность расценивалась как низкая (1-я степень) при значениях SDAI от 3,3 до 11, умеренная (2-я степень) – при SDAI от 11 до 26, и высокая (3-я степень), если SDAI был более 26. Ремиссия SDAI \leq 3,3.

$$2. CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ.$$

Активность расценивалась как низкая (1-я степень) при значениях CDAI от 2,8 до 10, умеренная (2-я степень) – при CDAI от 10 до 22, и высокая (3-я степень), если CDAI был более 22. Ремиссия CDAI \leq 2,8.

$$3. DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln COЭ + 0,014ООЗБ.$$

Активность расценивалась как низкая (1-я степень) при значениях DAS 28 от 2,6 до 3,2, умеренная (2-я степень) – при DAS 28 от 3,2 до 5,1, и высокая (3-я степень), если DAS 28 был более 5,1. Ремиссия DAS28 $<$ 2,6.

2.2.2. Лабораторное обследование

Во время визита осуществлялось взятие крови из вены и проводилось лабораторное обследование всех пациентов, включавшее: клинический анализ крови с

определением СОЭ стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Исследования проводились унифицированными методами в клинко-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая – кандидат биологических наук Л. Н. Кашникова). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM PΦ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия).

Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM PΦ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл.

Количественное определение 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).

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксина, фактор роста фибробластов (ФРФ2), интерферон γ (ИФН γ), интерферон-индуцируемый белок (ИБ-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления 1 α (МБВ-1 α) и 1 β (МБВ-1 β), тромбоцитарный фактор роста (ТФР-ВВ), фактор некроза опухоли (ФНО) α , сосудистоэндотелиальный фактор роста (СЭФР) – определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO RAD, США) в группе на 38 пациентов [1; 5].

Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 β – 10,2; ИЛ1 α – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ-basic – 71,8; Г-КСФ – 52,5; ГМ-КСФ – 261,1; ИФН γ – 4298,7; IP10 – 20 219,7; МХБ1 – 280,1; МИБ1 α – 42,7; МИБ1 β – 165,9; ФНО α – 145,9; ВЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

2.2.3. Инструментальное обследование

А. Ультразвуковой метод оценки изменений в суставах при РА

В течение первого года наблюдения (перед началом лечения, а также на 3-м, 6-м, 9-м и 12-м месяцах от начала терапии) и на 4-м году наблюдения всем пациентам проводилось УЗ кистей и стоп 7 суставных зон (запястья; 2,3 пястнофаланговых; 2,3 проксимальных межфаланговых; 2,5 плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны. Исследование проводилось на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультимодального линейного датчика (10–18МГц) с техникой энергетического Доплера (ЭД), параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). УЗ признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (theOutcomeMeasuresinRheumatologyClinical Trials) [102; 147]. В режиме СШ и ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовии и ее гиперваскулярных потоков, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. Количественная оценка толщины синовии в суставах соответствовала следующим значениям полуколичественной оценки:

- лучезапястный и межзапястный: 0 баллов – менее 2 мм, 1 балл – 2-3 мм, 2 балла – 3–4 мм, 3 балла – более 4 мм;
- 2, 3 пястнофаланговые: 0 баллов – менее 1,5 мм, 1 балл – 1,5–2,5 мм, 2 балла – 2,5–3,0 мм, 3 балла – более 3 мм;
- 2, 3 проксимальные межфаланговые: 0 баллов – менее 1,2 мм, 1 балл – 1,2–1,6 мм, 2 балла – 1,6–2,0 мм, 3 балла – более 2,0 мм;
- 2, 5 плюснефаланговые суставы: 0 баллов – менее 1,5 мм, 1 балл – 1,5–2,5 мм, 2 балла – 2,5–3,0 мм, 3 балла – более 3,0 мм;

УЗ признаками эрозии являлось углубление костного контура, визуализируемое в 2 перпендикулярных срезах, шириной более 2 мм и глубиной более 1 мм.

Подсчет эрозий осуществлялся с помощью бинарной системы счета (есть/нет) на каждый исследуемый сустав (количество суставов с эрозиями).

Расширение синовиального влагалища сухожилий за счет гомогенного анэхогенного выпота или гипоэхогенной синовиальной пролиферации при продольном и поперечном сканировании расценивалось в пользу теносиновита.

Под «активным» синовитом понималось наличие синовита при ЭД, в то время как отсутствие воспаления в режиме ЭД, но с наличием синовита в СШ обозначалось термином «неактивный» синовит. Отсутствие УЗ признаков воспаления в режиме ЭД и наличие синовита по СШ до 1 балла по полуколичественной оценке интерпретировалось как «УЗ-ремиссия».

Б. Рентгенологический метод оценки прогрессирования изменений в суставах при РА

Оценка признаков рентгенологических проявлений РА в суставах кистей и дистальных отделов стоп проведена в лаборатории лучевой диагностики (заведующий – д.м.н. А.В. Смирнов) с использованием метода Sharp/van der Heijde и оценкой изменений (эрозии, сужение щели) [8; 139]. Для подсчета эрозий используются 16 суставов и костей в каждой кисти:

- 2–5-е проксимальные межфаланговые суставы;
- 1–5-е пястно-фаланговые суставы;
- 1-й запястно-пястный сустав;
- 1-й межфаланговый сустав;
- многоугольная (трапециевидная + кость-трапеция), ладьевидная, полулунная, лучевая и локтевая кости.

Каждая эрозия оценивается от 0 до 5 баллов по глубине поражения: 0 баллов – нет эрозий, 1 балл – одна отдельная эрозия или вовлечение в деструктивный процесс менее 21% поверхности сустава, 2 балла – две отдельные эрозии или вовлечение 21–40% поверхности сустава, 3 балла – три отдельных эрозии или вовлечение 41–60% поверхности сустава, 4 балла – четыре эрозии или эрозирование 61–80% поверхности сустава, 5 баллов – выраженная деструкция с вовлечением более 80% по-

верхности сустава, полная деструкция (коллапс) эпифиза кости в каждом суставе. Сумма баллов (2 кисти) варьирует от 0 до 160.

Для подсчета эрозий в дистальных отделах стоп используется 6 суставов каждой стопы:

- 1–5-е плюснефаланговые суставы
- межфаланговый сустав первого пальца стопы

В суставах стоп при подсчете эрозий по рекомендациям van der Heijde в качестве максимального числа баллов используют 10 (по 5 баллов на каждую поверхность сустава), обосновывая это высокой частотой случаев полного разрушения головок плюсневых костей (5 баллов) при сохранении суставных поверхностей фаланг пальцев стоп.

Сумма баллов (2 стоп) варьирует от 0 до 120.

Для оценки сужения суставных щелей используют 15 суставов в каждой кисти:

- 2–5-е проксимальные межфаланговые суставы;
- 1–5-е пястно-фаланговые суставы;
- 3–5-е запястно-пястные суставы;
- ладьевидно-трапецевидный сустав;
- головчато-ладьевидно-полулунный сустав;
- лучезапястный сустав.

Сужение суставных щелей оценивается: 0 баллов – нормальная суставная щель; 1 балл – локальное или подозрение на сужение; 2 балла – диффузное сужение 50% от нормы; 3 балла – сужение более чем на 50% или подвывих сустава; 4 балла – костный анкилоз или полный вывих сустава. Сумма баллов (2 кисти) варьирует от 0 до 120.

Для оценки сужения суставных щелей в дистальных отделах стопы используются 6 суставов каждой стопы:

- 1–5-е плюснефаланговые суставы;
- межфаланговый сустав первого пальца стопы;

Сужение суставных щелей оценивается от 0 до 4 баллов (как в кистях). Сумма баллов (2 стопы) варьирует от 0 до 48. Подсчет изменений в суставах кистей имеет большее значение, чем в стопах. Максимальный общий счет (atotalSharp'sscore) представляет собой суммирование баллов по эрозиям и сужениям суставных щелей и составляет 448 баллов для одного пациента.

Оценка признаков рентгенологической выраженности РА с использованием метода Sharp/van der Heijde проведена у всех больных, включенных в исследование.

Для оценки динамики изменений рентгенологических показателей мы использовали такие определения, как «отрицательная» и «без динамики». Пациенты, у которых через 12 месяцев терапии и через 4 года не было отмечено увеличения числа эрозий (в баллах), обозначались как «без динамики». Пациенты, у которых было отмечено увеличение числа эрозий в баллах, рассматривались как с «отрицательной динамикой». Термин «деструктивные» изменения использовался для описания впервые возникших эрозий или при нарастании их количества, поскольку именно оценка эрозивных изменений входила в задачи исследования. Сужение щели как составляющая метода Sharp/van der Heijde, не использовалась.

Для сопоставления двух методов определения эрозий (рентгеновского и УЗ) из данных исследования использовался счет количества суставов с эрозиями в одноименных суставах.

2.3. Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), SPSS Statistica, 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) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. С целью оценки чувствительности и специфичности использовали ROC-анализ. При построении характеристических кривых выявляли точки разделения, рассчитывали площадь под

кривой и уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа зависимости признаков использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Оценка выраженности взаимного влияния параметров выполнена на основании градации: $\leq 0,3$ – слабая; $0,31-0,5$ – средняя; $0,51-0,7$ – высокая; $\geq 0,71$ – очень высокая.

Для графического сравнения результатов, полученных разными методами, применяли метод Блэнда – Альтмана. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические значимости, так же, как и точность, были проанализированы для определения точек разделения.

Сравнения между группами до и после лечения проводились с использованием критерия Уилкоксона.

Для идентификации значимых предикторов риск наступления события рассчитывался методом отношения шансов.

Для идентификации значимых предикторов риск наступления события рассчитывался методом одновариантной логистической регрессии. При создании прогностической модели в течение первого года наблюдения использовался метод многовариантной логистической регрессии, в течение 4-летнего периода – регрессия Кокса.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Ультразвуковые предикторы прогрессирования ревматоидного артрита

3.1.1. Биомаркеры и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

При анализе данных на 38 больных ранним РА, (из них 29 женщин), медиана возраста которых составила 53,5 [46,0; 59,5] года, длительности заболевания – 7,0 [4,0; 11,5] месяцев, DAS 28 = 5,91 [4,76; 6,41]. Серопозитивных по РФ 90%, по АЦЦП+ – 95%. На фоне терапии отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов со снижением DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0,001$; во всех случаях) (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика клинических и ультразвуковых параметров у пациентов с РА на фоне терапии (n = 38). Ме [25; 75 перцентиль]

	До начала терапии	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
DAS 28	5,91 [4,76; 6,41]	4,35 [3,55; 5,21]	3,2 [2,68; 4,03]	2,9 [2,15; 3,8]	2,6 [1,7; 4,2]
SDAI	37,65 [20,75; 42,90]	17,59 [10,3; 25,96]	7,92 [4,7; 15,01]	6,5 [2,5; 10,91]	4,53 [1,75; 13,1]
CDAI	32,05 [17,0; 41,9]	16,15 [10; 25,5]	7,05 [4,5; 14,6]	5,8 [2,0; 10]	4,1 [1,5; 13]
СОЭ, мм/ч	28 [17; 44]	16,5 [11; 24]	17 [9; 30]	22 [10,0; 30,0]	14 [8,0; 32,0]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]	6,1 [2,6; 13]	2,1 [1,1; 6,1]	2,8 [1; 10]	3,15 [1,55; 11,4]
СШ, балл	6 [3,0; 8,0]	6 [4; 8]	4 [2,0; 5,5]	3 [2,0; 7,0]	4 [2,0; 6,0]
ЭД, балл	2 [0,0; 6,0]	2 [0,0; 4,0]	1 [0,0; 2,0]	0 [0,0; 1,0]	0 [0,0; 1,0]

Через 12 месяцев терапии у 18 больных отмечалась клиническая ремиссия (47%) по индексу DAS28. По результатам УЗ, 66% пациентов на момент включения в исследование имели активный синовит по данным ЭД, а при сканировании в режиме «серой» шкалы (СШ) признаки синовита выявлены у всех пациентов. На фоне лечения по данным СШ и ЭД, выраженность синовита, также достоверно снижалась (Таблица 12). Однако через 12 месяцев терапии признаки «УЗ ремис-

сии» имели место только у 4 (22%) больных с клинической ремиссией (DAS28 < 2,6), то есть у 10% от включенных в исследование пациентов. При этом признаки активного синовита по данным ЭД сохранялись у 14 пациентов из 38.

До начала терапии у пациентов с РА отмечался более высокий уровень «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α), хемокинов (ИБ10, МБВ-1 β , МЛ-8), и факторов роста (ИЛ-7, ТФР-ВВ) по сравнению со здоровыми донорами (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика концентрации биомаркеров у пациентов с РА на фоне терапии. Ме [25; 75 перцентиль]

	До начала терапии	3 месяца	6 месяцев
ИЛ 1 β , пг/мл	3,06(2,34; 5,22)	2,36 (1,7; 4,64)*	2,66 (1,75; 5,29)
ИЛ 1Ра, пг/мл	245,08 (106,97; 581,35)	210,27 (80,57; 492,32)*	224,94 (87,86; 462,2)*
ИЛ 2, пг/мл	11,86 (4,4; 24,5)	6,62 (0,01; 18,39)*	11,16 (2,6; 20,11)
ИЛ 4, пг/мл	2,93(2,45; 5,27)	2,67 (1,87; 3,58)	4,19 (2,89; 6,44)*
ИЛ 5, пг/мл	6,98 (4,39; 15,15)	4,5 (2,89; 8,22)*	5,83 (1,81; 14,05)
ИЛ 6, пг/мл	45,35(23,46;92,61)	23,2 (8,09; 53,64)*	20,7(8,02; 37,46)*
ИЛ 7, пг/мл	44,16 (29,74; 64)	34,23 (22,19; 65,87)	45,94 (27,16; 74,86)
ИЛ 8, пг/мл	30,58 (24,66; 44,28)	23,39 (19,48; 31,38)	33,41 (25,35; 52,79)
ИЛ 9, пг/мл	25,79 (17,91; 46,54)	18,33 (13,17; 25,3)*	16,17 (11,86; 20,1)*
ИЛ 10, пг/мл	12,91 (5,83; 30,26)	8,68 (0,01; 24,98)	965,61 (594,98; 1372,07)*
ИЛ 12, пг/мл	44,54(24,82; 88,68)	31,68(15,08; 82,05)	28,8(11,88; 55,24)*
ИЛ 13, пг/мл	5,5 (3,01; 14,99)	1,91 (0,01; 2,73)	5,75 (4,16; 7,86)
ИЛ 15, пг/мл	0,66(0,01; 3,31)	0,115(0,01; 2,73)	0,18(0,01; 0,99)*
ИЛ 17, пг/мл	12,23 (7,29; 24,21)	5,93 (0,01; 15,21)*	4,68 (0,6; 20,37)*
Эотаксин, пг/мл	278,64 (179,96; 418,78)	275,57(215,86; 424,54)	247,49 (177,71; 456,74)
ФРФ2, пг/мл	22,06 (18,81; 29,86)	15,46 (12,18; 26,3)*	18,64 (13,58; 34,01)
ИФН γ , пг/мл	154,3 (93,5; 333,7)	107,7 (67,9; 311,8)*	4693,2 (3344,2; 6120,8)*
ИБ 10, пг/мл	5028,5(3123,44; 9103,14)	2425,3 (1322,2; 4429,8)*	1542,8 (1120,6; 3005,1)*
МХБ-1, пг/мл	40,67 (20,03; 87,5)	39,65 (31,36; 66,69)	19,79 (11,87; 35,77)
МБВ-1 α , пг/мл	9,76 (8,99; 12,33)	8,58 (7,06; 11,5)*	10,61 (8,41; 13,42)
МБВ-1 β , пг/мл	140,11(114,45; 173,13)	125,9 (112,84; 185,79)	112,3 (72,1; 183,77)
ТФР-ВВ, пг/мл	5769,78 (3606,12;8994,55)	6011,49 (3683,54;7823,78)	4352,8 (2602,51;5381,5)*

Продолжение таблицы 13

	До начала терапии	3 месяца	6 месяцев
ФНО α , пг/мл	51,95 (35,45; 126,7)	34,37(22,32; 96,23)*	48,0(28,12; 81,07)*
ВЭФР, пг/мл	124,21 (64,72; 210,41)	86,29 (44,76; 180,2)	61,13 (36,97; 139,06)*

Примечание: * – достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Через 3 месяца отмечено достоверное снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ- 6, ФНО- α) и хемокинов (МБВ-1 α), а также других биомаркеров – ИЛ 1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-17, ФРФ-2, ИФН- γ , ИБ 10. К 3 месяцам терапии наблюдалось достоверное снижение уровней ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α , а также ИБ-10, ТФР- β , ВЭФР (Таблица 13). Таким образом, в целом на фоне эффективной терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» наблюдается однонаправленная положительная динамика клинической активности, сывороточных биомаркеров воспаления и УЗ проявлений синовита.

Для оценки возможности прогнозирования эффективности терапии на основе определения исходных клинико-лабораторных параметров, пациенты были разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием активного воспаления по данным ЭД (Таблица 14) к году наблюдения. Исходно пациенты не различались по клиническим индексам активности и нарушения лабораторных показателей. Через 12 месяцев в сравниваемых группах не отмечено различий в уровне индексов активности, а также стандартных лабораторных признаков воспаления. Имелась лишь тенденция к более низкому уровню СРБ, как исходному, так и на 3-м и 12-м месяце терапии в группе пациентов без персистенции воспаления. При проведении анализа концентрации биомаркеров до начала лечения и через 3 и 6 месяцев терапии, достоверные различия выявлены только для двух «провоспалительных» цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- α . Установлено, что в группе пациентов со стойким воспалением по данным ЭД, базальная концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, чем в группе пациентов без признаков воспаления ($p = 0,025$). Базальный уровень ФНО- α также был выше в группе пациентов с ЭД синовитом ($p = 0,06$). Однако через 6 месяцев терапии уровень ФНО- α в группе с сохраняющимся ЭД синовитом был достоверно выше, чем без него: 67,56 [34,3;125,47] пг/мл в сравнение 38,8 [21,9; 67,23] пг/мл ($p = 0,045$).

Таблица 14 – Концентрация цитокинов и активность заболевания в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) синовита по данным УЗ через 48 недель у пациентов с РА. Ме [25; 75 перцентиль]

	До начала терапии		3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	Группа 1 (+), n = 14	Группа2 (-), n = 24	Группа 1 (+), n = 14	Группа2 (-), n = 24	Группа 1 (+), n = 14	Группа2 (-), n = 24	Группа 1 (+), n = 14	Группа2 (-), n = 24
ИЛ1β ,пг/мл	3,94 [2,34; 9,01]	2,93 [2,31; 4,28]	2,25 [1,54; 4,81]	2,59 [1,85; 4,59]	3,19 [1,9; 6,66]	2,67 [1,58; 4,13]		
ИЛ 1Ра, пг/мл	334 [106; 797]	224 [108; 430]	175,43 [75,46; 502,35]	224,89 [86,3; 456,59]	281,66 [105,6; 462,2]	188,82 [80,78; 349,31]		
ИЛ 2, пг/мл	16,38 [5,3; 31,18]	9,51 [3,63; 21,32]	4,15 [0,01; 26,9]	9,22 [0,01; 17,97]	13,85 [2,6; 27,85]	10,69 [2,75; 19,53]		
ИЛ 4, пг/мл	3,56 [2,45; 5,27]	2,93 [2,42; 4,92]	2,17 [1,74; 3,7]	2,76 [2; 3,52]	4,66 [2,89; 5,75]	3,89 [2,78; 6,53]		
ИЛ 5, пг/мл	8,11 [5,35; 18,38]	6,41 [3,65; 9,82]	3,28 [2,63; 12,66]	4,88 [3,28; 8]	9,89 [1,81; 21,17]	5,37 [1,81; 11,95]		
ИЛ6,пг/мл	75,19 [37,93; 101,74]	38,73 [19,17; 59,57] *	24,16 [9,57; 76,13]	23,2 [7,73; 24,81]	31,32 [8,2; 60,3]	17,96 [6,24; 33,76]		
ИЛ 7, пг/мл	46,12 [37,05; 123,74]	35,44 [28,92; 60,25]	26,83 [19,61; 116,18]	35,04 [24,74; 60,61]	52,24 [28,37; 100,45]	44,05 [24,03; 68,73]		
ИЛ 8, пг/мл	34,3 [27,99; 45,33]	27,99 [23,02; 39,1]	23,39 [18,54; 30,38]	23,79 [20,24; 34,83]	33,93 [29,02; 40,8]	33,16 [21,76; 53,29]		
ИЛ 9, пг/мл	34,86 [23,01; 52,27]	21,73 [16,13; 43,2]	16,1 [11,03; 23,83]	20,86 [14,69; 25,47]	16,09 [12,86; 24,44]	16,47 [9,05; 19,21]		
ИЛ 10, пг/мл	19,66 [10,55; 25,6]	10,43 [3,78; 33,46]	8,81 [0,01; 58,96]	7,32 [0,01; 19,77]	1071,32 [748,55; 1372,07]	895,36 [568,15; 1356,2]		
ИЛ 12, пг/мл	50,29 [33,1; 74,18]	35,47 [21,77; 96,04]	31,82 [7,39; 45,33]	31,68 [18,35; 90,92]	33,55 [11,88; 56,85]	25,65 [11,26; 49,96]		
ИЛ 13, пг/мл	8,09 [4,53; 12,7]	4,74 [0,77; 15,35]	0,75 [0,01; 3,36]	1,91 [0,01; 8,68]	6,39 [4,92; 9,27]	5,6 [4,06; 7,45]		
ИЛ15 , пг/мл	2,27 [0,29; 3,31]	0,49 [0,01; 3,6]	0,01 [0,01; 2,73]	0,54 [0,01; 2,8]	0,16 [0,01; 0,71]	0,2 [0,01; 1,11]		
ИЛ 17, пг/мл	10,99 [6,55; 25,97]	12,73 [7,9; 20,59]	0,49 [0,01; 12,48]	8,03 [0,01; 17,46]	4,8 [1,25; 19,23]	4,69 [0,49; 21,74]		
Эотаксин, пг/мл	294 [181; 448]	270 [171; 398]	309 [189; 556]	275 [219; 404]	319 [211; 548]	230 [166; 372]		
ФРФ2, пг/мл	22,22 [16,43; 36,08]	22,07 [18,89; 25,47]	14,08 [10,49; 23,59]	16,43 [13,35; 27,57]	19,11 [14,18; 34,35]	18,36 [13,48; 30,71]		
ИФНγ, пг/мл	182 [95; 358]	132 [88; 271]	89 [66; 423]	112 [69; 174]	5221 [3711; 7415]	4626 [3286; 6099]		
ИБ 10, пг/мл	5754 [3536; 10004]	5028 [2554; 8432]	2307 [2072; 4852]	2504 [1248; 4310]	1866 [1332; 3307]	1483 [1036; 2708]		
МХБ-1, пг/мл	65,19 [20,71; 93,85]	33,48 [18,24; 82,76]	42,82 [35,6; 112,47]	36,63 [25,49; 60,83]	22,72 [14,96; 33,1]	17,47 [11,47; 38,3]		
МБВ-1α, пг/мл	10,24 [9,37; 13,4]	9,66 [8,88; 12,26]	8,4 [7,7; 9,8]	8,92 [6,82; 11,71]	11,95 [10,06; 15,83]	9,42 [7,61; 12,73]		
МБВ-1β, пг/мл	138 [116; 187]	145 [111; 170]	124[120; 132]	151 [94; 197]	116 [84; 144]	109 [70; 191]		
ГФР-ВВ, пг/мл	6862 [3442; 9683]	5430 [3825; 8513]	6480 [3446; 9752]	5826 [3691; 7404]	3902 [2497; 5179]	4515 [2628; 5425]		
ФНО α, пг/мл	72,1 [49,8; 141,2]	42,7 [33,3; 85,7] **	31,1 [21,92; 154,2]	35,09 [24,53; 86,45]	67,57 [34,28; 125,47]	38,87 [21,92; 67,24]*		
ВЭФР, пг/мл	148 [70; 249]	92 [52; 193]	85,1 [50,49; 180,2]	86,63 [42,67; 165,33]	60,84 [47,92; 106,6]	67,07 [29,77; 187,66]		
DAS28	6,07 [5,32; 6,41]	5,58 [4,5; 6,34]	4,43 [3,39; 4,86]	4,06 [3,55; 5,36]	3,72 [2,85; 5,1]	3,13 [2,37; 3,44]*	2,95 [2,4; 4,5]	2,05 [1,65; 4,15]
SDAI	38,65 [33,9; 47,7]	32,47 [16,97; 42,17]	18,61 [10,3; 27,00]	16,29 [9,17; 25,2]	13,7 [6; 19,5]	6,93 [4,3; 11,82] *	6,36 [4,03; 13,1]	2,31 [1,57; 13,1]
CDAI	33,35 [24,5; 42,1]	27,5 [16,35; 38,75]	17,1 [10,00; 26,00]	16,05 [9,00; 24,85]	13,50 [5; 18]	6,50 [3,75; 10,65] *	5,7 [4; 13]	2 [1,1; 10,3]
СОЭ, мм/ч	26,5 [21; 44,5]	30 [10; 44]	15,5 [13; 18,5]	18 [8,5; 27]	18 [8; 50]	17 [10; 26]	17,5 [8; 38,5]	14 [9; 30]
СРБ, мг/л	42,25 [12,8; 67,9]	25,6 [5,3; 41,4]	10,6 [4,6; 19,4]	4,05 [1,35; 9,8]	4,65 [1,4; 14,1]	1,75 [0,95; 3,7]	5,15 [2,36; 24,2]	2,35 [0,95; 9,5]

В связи с обнаружением достоверных различий между исследуемыми группами по УЗ-признакам активности по исходному уровню ИЛ-6, ФНО- α , а также ФНО- α , DAS28 через 6 месяцев терапии, для изучения связи этих показателей с признаками УЗ синовита в динамике, были построены характеристические кривые (Рисунки 11–14), математическая характеристика которых представлена в Таблице 15.

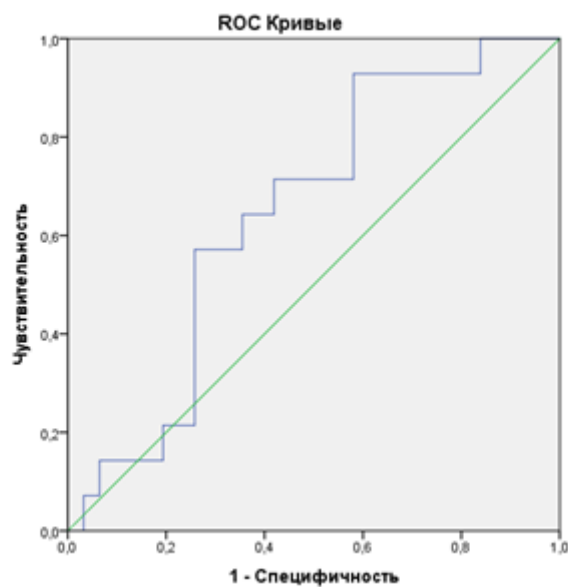


Рисунок 11 – Характеристическая кривая зависимости уровня ИЛ-6 от наличия активного воспаления по данным ЭД к 12-му месяцу терапии

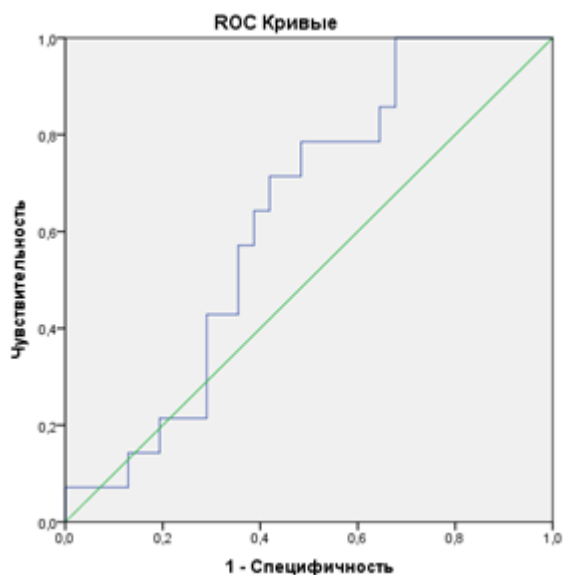


Рисунок 12 – Характеристическая кривая зависимости уровня ФНО α от наличия активного воспаления по данным ЭД к 12-му месяцу терапии.

Базальный уровень ФНО- α (64,71 пг/мл) показал более низкую чувствительность (64,3%) и специфичность (70,8%) (площадь под кривой 0,685, $p < 0,061$; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,514 до 0,855).

Уровень ФНО- α (51,79 пг/мл) на 6-м месяце терапии показал более низкую чувствительность (64%) и специфичность (62,5%) (площадь под кривой 0,696, $p < 0,046$; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,521 до 0,872) к наличию или отсутствию активного воспаления по данным ЭД через 12 месяцев от начала терапии.

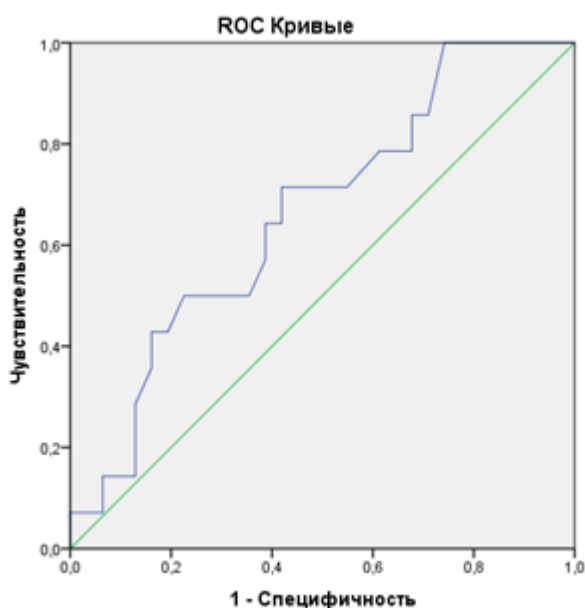


Рисунок 13 – Характеристическая кривая зависимости уровня ФНО α на 6-м месяце от наличия активного воспаления по данным ЭД к 12-му месяцу терапии

Таблица 15 – Параметры характеристических кривых концентрации ИЛ-6 и ФНО- α и индекса DAS28 в зависимости от наличия активного синовита по данным УЗ через 12 месяцев на фоне терапии (п/к МТ или п/к МТ и ГИБП) у пациентов с РА

	Площадь под кривой	p	95%-й ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ-6 (базальный)	0,720	0,025	0,555–0,886	46,02 пг/мл	71,4	66
ФНО- α (базальный)	0,685	0,061	0,514–0,855	64,71 пг/мл	64,3	70,8
ФНО- α (через 6 мес.)	0,696	0,046	0,521–0,872	51,79 пг/мл	64	62,5
DAS 28(через 6 мес.)	0,699	0,043	0,514–0,884	3,26	64,3	62,5

Обращает внимание, что достижение к 6-му месяцу терапии уровня DAS28 = 3,26 связано с отсутствием активного синовита по данным УЗ (чувствительность 64,3% и специфичность 62,5%) (Рисунок 14).

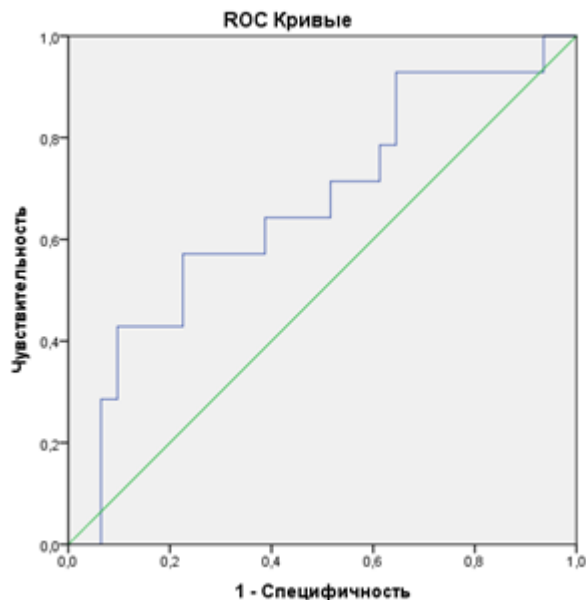


Рисунок 14 – Характеристическая кривая зависимости индекса DAS28 на 6 месяце от наличия активного воспаления по данным ЭД к 12 месяцу терапии

Как видно из Рисунка 11, точка разделения, соответствующая 46,02 пг/мл (площадь под кривой 0,72; $p < 0,025$; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,56 до 0,89) для базального уровня ИЛ-6 имела удовлетворительную чувствительность (71%) и специфичность (67%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Динамика клинических, ультразвуковых и иммунологических параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения ($n = 85$). Ме [25; 75 перцентиль]

	0-й визит	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	Окончание исследования
DAS 28	5,6 [4,79;6,33]	4,16 [3,6; 5,28]	3,31 [2,73; 4,29]	2,88 [2,1; 3,69]	2,88 [2,0; 4,02]	3,68 [2,76; 4,96]
SDAI	29,49 [20,2;41,96]	14,22 [9,58;26,8]	7,61 [4,17;17,57]	6,57 [2,5;10,91]	5,37 [2,02;12,0]	10,37 [4,31;22,6]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	1/1/32/51	3/23/31/21	16/36/20/9	25/38/12/7	34/28/17/6	17/26/26/16
CDAI	27,0 [19,2;37,5]	13,55 [8,9;25,5]	7,0 [3,7;17,5]	6,0 [2,0;10,9]	4,0 [1,6;11,0]	10,3 [3,5;21,3]
ЧБС	10 [6; 15]	4 [2; 10]	2 [1; 6]	1 [0; 4]	1 [0; 4]	4 [1; 7]

Продолжение таблицы 16

	0-й визит	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	Окончание исследования
ЧПС	8 [5; 12]	4 [2; 7]	2 [0; 4]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 4]
СОЭ, мм/ч	35,0 [10,0;50,0]	16,5 [7,0;30,0]	12,5 [1,0;26,0]	17,0 [2,0;28,5]	12,0 [5,0;28,0]	20,0 [12,0;36,0]
СРБ, мг/л	13,5 [1,8;39,4]	3,5 [0,6;9,1]	2,2 [0,3;6,6]	1,75 [0,175;7,0]	2,8 [0,2;7,1]	3,3 [1,2;7,9]
СШ, балл	6,0 [4,0;9,0]	5,0 [3,0;8,0]	4,0 [2,0;7,0]	4,0 [2,0;7,0]	4,0 [2,0;6,0]	1,0 [0,0;2,0]
ЭД, балл	2,0 [1,0;6,0]	2,0 [0,0;4,0]	1,0 [0,0;3,0]	1,0 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;1,0]

Необходимо отметить, что динамика по данным ЭД не зависела от характера терапии. В группе пациентов, находящихся на монотерапии п/к МТ, число пациентов с персистирующим воспалением не отличалось от их числа в группе комбинированной терапии п/к МТ и ГИБП. При этом, из 4 пациентов с УЗ-ремиссией к 12-му месяцу лечения, трое были на монотерапии п/к МТ.

Таким образом, уровень «провоспалительных» цитокинов при РА, в первую очередь ИЛ-6 и ФНО- α , коррелирует с активностью воспаления по данным ЭД, а повышение базального уровня ИЛ-6, и в меньшей степени ФНО- α , ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) УЗ признаками воспаления на фоне терапии, несмотря на достижение ремиссии по DAS 28. Это подтверждает предположение о важном значении УЗ в сочетании с определением сывороточных иммунных биомаркеров для оценки эффективности терапии РА.

3.1.2. Клинические проявления и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

Подавляющее большинство пациентов на момент включения в исследование были с высокой степенью активности РА, медианы комбинированных индексов представлены в Таблице 16.

До начала терапии у пациентов с РА выявлялись высокие уровни СОЭ и СРБ (35,0 [10,0; 50,0] мм/ч и 13,5 [1,8; 39,4] мг/л соответственно), к 12 месяцу отмечалось их значительное снижение до 12,0 [5,0;28,0] мм/ч и 2,8 [0,2;7,1] мг/л соответственно ($p < 0,001$). По данным УЗ у 80% ($n = 68$) пациентов на момент включения в исследование имелся «активный» синовит при ЭД, сканирование в

режиме СШ выявило синовит у 95% (n = 81) пациентов. На фоне адекватной терапии отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов со снижением показателей активности к 12-му месяцу как по медианам (DAS28, SDAI, CDAI) до 2,88 [2,0; 4,02], до 5,37 [2,02;12,0] и до 4,0 [1,6;11,0] соответственно, так и по абсолютному количеству (Таблица 16).

Через 12 месяцев терапии у 34 больных отмечалась клиническая ремиссия (40%) по индексу DAS28, у 34 больных (40%) по индексу SDAI и у 32 (38%) по индексу CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам ультразвукового исследования. Так по полуколичественной шкале признаки синовита по данным СШ снизились с 6,0 [4,0;9,0] до 4,0 [2,0;6,0] баллов, а по данным ЭД с 2 [1,0; 6,0] до 0 [0,0; 2,0] (Таблица 16). При этом отмечена корреляция между динамикой показателей УЗ и ЭД и клинико-лабораторными параметрами активности РА как до начала терапии, так и в динамике – через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Нами была обнаружена слабая корреляционная связь между показателем ЭД и индексами DAS28, SDAI до начала терапии: $r = 0,23$; $p = 0,03$; $r = 0,25$; $p = 0,02$, соответственно. Также значение ЭД до начала терапии положительно коррелировало с ЧПС и СРБ: $r = 0,25$; $p = 0,02$; $r = 0,42$; $p = 0,000$, соответственно. Корреляции с этими же показателями прослеживаются и на 12-й неделе терапии. Схожую тенденцию можно наблюдать в отношении СШ до начала терапии. Были выявлены слабые положительные корреляции показателя СШ с индексом SDAI, ЧПС и СРБ: $r = 0,23$; $p = 0,04$; $r = 0,25$; $p = 0,02$; $r = 0,34$; $p = 0,002$, соответственно. Отмечалась связь СШ на 9 месяце лечения с SDAI, CDAI, ЧБС и СРБ (Таблица 17). Интересно, что корреляционные связи были обнаружены с абсолютными значениями, а не со степенью активности по комбинированным индексам, в связи с чем, распределение по ним в дальнейшем не проводилось. Отсутствовало какое-либо закономерное усиление или ослабление взаимосвязи клинических индексов и УЗ показателей в процессе снижения активности заболевания на фоне терапии (Таблица 17).

Также необходимо отметить, что коэффициенты корреляции, несмотря на высокий уровень значимости (p), не достигали значения выше 0,42, то есть выра-

женность взаимного влияния параметров колебалась в пределах низких – средних значений.

Таблица 17 – Коэффициенты корреляции ультразвуковых признаков воспаления с клиническими индексами активности ревматоидного артрита

	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЭ
ЭД 0	0,23 p = 0,03	0,25 p = 0,02	0,2 p = 0,07	0,13p = 0,25	0,25p = 0,02	0,42p = 0,000	0,16 p = 0,15
СШ 0	0,17p = 0,12	0,23 p = 0,04	0,21 p = 0,053	0,21p = 0,052	0,25p = 0,02	0,34 p = 0,002	0,08 p = 0,44
ЭД 3	0,33 p = 0,02	0,29 p = 0,007	0,25 p = 0,026	0,17 p = 0,12	0,25p = 0,02	0,3 p = 0,006	0,12 p = 0,27
СШ 3	0,1 p = 0,39	0,14 p = 0,21	0,12 p = 0,27	0,09 p = 0,4	0,08p = 0,47	0,18 p = 0,12	0,01 p = 0,93
ЭД 6	0,18 p = 0,10	0,12 p = 0,29	0,09 p = 0,43	-0,006 p = 0,95	0,2 p = 0,065	0,11 p = 0,34	0,07 p = 0,55
СШ 6	0,11 p = 0,31	0,19 p = 0,08	0,21 p = 0,059	0,16 p = 0,14	0,14 p = 0,21	0,06 p = 0,62	0,04 p = 0,73
ЭД 9	0,09 p = 0,41	0,18 p = 0,12	0,19p = 0,11	0,014 p = 0,89	0,21 p = 0,07	0,11 p = 0,37	0,22 p = 0,06
СШ 9	0,12 p = 0,29	0,25 p = 0,03	0,24 p = 0,04	0,24 p = 0,04	0,19 p = 0,1	0,27 p = 0,02	0,13 p = 0,28
ЭД 12	0,01 p = 0,91	0,08 p = 0,49	0,06 p = 0,57	-0,1 p = 0,92	0,01 p = 0,91	0,16 p = 0,16	0,07 p = 0,5
СШ 12	0,09 p = 0,43	0,12p = 0,26	0,11 p = 0,3	0,18 p = 0,1	0,08p = 0,49	0,17p = 0,12	0,07p = 0,51

Через год от начала терапии ультразвуковая ремиссия была выявлена у 13 больных из 85 (15%), и только у 5 больных (7%) с клинической ремиссией по индексу DAS28, у 6 больных (7%) с клинической ремиссией по индексам SDAI и CDAI. При этом у 46 больных через 12 месяцев терапии отсутствовали признаки «активного» синовита по данным ЭД. Учитывая эти данные, были проанализированы изучаемые клинико-лабораторные признаки в группах пациентов с наличием или отсутствием «активного» воспаления по данным ЭД к 1-му году наблюдения, поскольку количество пациентов в изучаемых группах было сопоставимо.

Различия между двумя группами для показателя ЭД прослеживаются в течение всего периода наблюдения, а для СШ на 6-м, 9-м и 12-м месяце. На 3-м месяце и 12-м месяце терапии выявлялись различия и для уровня СРБ (Таблица 18).

Таблица 18 – Клинико-иммунологические различия в группах больных, с активным УЗ-синовитом и без него к 12-му месяцу терапии. Ме [25; 75 перцентиль]

	Группа 1 (ЭД+), n = 39	Группа 2 (ЭД-), n = 46	p
До терапии			
СШ	6 [5; 10]	6 [4; 9]	0,26
ЭД	4 [1; 8]	2 [0; 5]	0,03
DAS28	5,73[4,79; 6,32]	5,43[4,73;6,5]	0,78
SDAI	30,02[22,27; 42,04]	28,22 [19,13; 41,84]	0,52
CDAI	27,4 [20,2; 36,0]	26,0[17,0; 38,5]	0,62
СОЭ, мм/ч	35,0 [17,0; 52,0]	35,0[7,0; 50,0]	0,49
СРБ, мг/л	21,9 [6,5; 41,0]	9,35 [0,4; 38,8]	0,17
3 месяца			
СШ	6 [4; 8]	5 [3; 7]	0,33
ЭД	3 [1; 6]	1 [0; 3]	0,007
DAS28	4,35 [3,75; 5,32]	4,03 [3,56; 5,21]	0,63
SDAI	17,87 [9,8; 26,8]	12,83 [9,17; 26,85]	0,8
CDAI	16,0[7,8; 24,0]	13,0 [9,0; 26,0]	0,77
СОЭ, мм/ч	17,0[10,0; 26,0]	16,0 [0;31,0]	0,61
СРБ, мг/л	5,0 [1,6; 11,5]	1,2 [0; 8,8]	0,04
6 месяцев			
СШ	5 [3; 9]	3[2; 6]	0,01
ЭД	2 [0; 4]	0[0; 1,5]	0,000
DAS28	3,61 [2,28; 4,3]	3,21 [2,79; 4,15]	0,89
SDAI	9,16 [4,45; 17,57]	7,09 [4,17; 17,54]	0,71
CDAI	8,4 [3,5; 17,5]	6,7 [4,0; 16,8]	0,97
СОЭ, мм/ч	15,5[5,0; 26,5]	12,0 [0; 26,0]	0,29
СРБ, мг/л	3,5 [0,75; 8,8]	1,7 [0; 4,2]	0,08
9 месяцев			
СШ	6[4;8]	3[2; 5]	0,004
ЭД	2 [1; 3]	0 [0; 1]	0,000
DAS28	2,47[1,84;3,9]	2,97 [2,37; 3,62]	0,64
SDAI	6,63[3,1;10,0]	6,5[2,1;11,09]	0,87
CDAI	6,25[3,0;10,0]	5,5 [1,8;10,9]	0,75
СОЭ, мм/ч	17,0 [4,0;28,0]	17,0 [1,0;30,0]	0,96
СРБ, мг/л	4,2 [0,85;7,6]	1,15 [0;6,5]	0,13

Продолжение таблицы 18

	Группа 1 (ЭД+), n = 39	Группа 2 (ЭД-), n = 46	p
12 месяцев			
СШ	4 [2; 7]	3 [1; 5]	0,045
ЭД	2 [1; 4]	0 [0; 0]	0,000
DAS28	2,88 [2,36; 3,73]	2,79 [1,74; 4,1]	0,62
DAS28 (0/1/2/3)	0/2/20/17		
SDAI	5,9 [3,5; 9,82]	2,9 [1,57; 15,81]	0,33
CDAI	4,9 [3,0; 9,8]	2,75 [1,2; 15,5]	0,31
СОЭ, мм/ч	11,0 [6,0; 31,0]	12,0 [0,0; 28,0]	0,82
СРБ, мг/л	4,0 [1,1; 11,9]	1,7 [0; 4,3]	0,027

При регрессионном анализе наша гипотеза подтверждена, выявлена связь динамики синовита по ЭД и СШ, причем риск увеличивался для ЭД с 3-го месяца, а для СШ с шестого. Риск наличия активного синовита через год от начала терапии увеличивался в 3,19 раз (95%-й ДИ 1,13–8,98; $p = 0,025$) при его сохранении через 3 месяца, на 3,82 раз (95%-й ДИ 1,48–9,85; $p = 0,005$) при его сохранении через 6 месяцев и на 8,29 раз (95%-й ДИ 2,82–24,36; $p = 0,000$) при сохранении через 9 месяцев. Аналогичная, но более скромная тенденция прослежена и для СШ. Риск сохранения активного синовита через год от начала терапии увеличивался в 1,16 раз (95%-й ДИ 1,01–1,31; $p = 0,024$) при сохранении синовита по СШ через 6 месяцев, и в 1,25 раза (95%-й ДИ 1,06–1,48; $p = 0,007$) при сохранении синовита через 9 месяцев.

Различий по клиническим индексам активности обнаружено не было. В группе пациентов без «активного» синовита на 12-м месяце терапии медианы SDAI, CDAI соответствовали ремиссии, а медиана DAS28 – низкой активности, однако различия этих индексов между группами были статистически не достоверны (Таблица 18).

Таким образом, несмотря на наличие низкой и умеренной связи между клинико-лабораторными параметрами, комбинированными индексами активности и УЗ-признаками воспаления, не было обнаружено их влияния на «активный синовит».

Нами проведена оценка различий УЗ параметров, лабораторных признаков и комбинированных индексов активности в зависимости от достижения клинической ремиссии по индексам DAS, SDAI и CDAI (Таблица 19).

Таблица 19 – Клинико-иммунологические различия в группах больных, в зависимости от активности по данным индексов к 12-му месяцу терапии. Ме [25; 75 перцентиль]

	DAS28 > 2,6, n = 51	DAS28 < 2,6, n = 34	p	SDAI > 3,3, n = 51	SDAI ≤ 3,3, n = 34	p	CDAI > 2,8, n = 53	CDAI ≤ 2,8, n = 32	p
До терапии									
СШ	6 [4; 9]	6,5 [4; 9]	0,85	7 [5; 11]	6,0 [4; 7]	0,04	7 [5; 10]	6 [3,5; 8]	0,06
ЭД	2 [1; 5]	2,5 [0,5; 7]	0,9	3 [1; 5]	2 [0; 6]	0,43	2 [1; 5]	2 [1; 6,5]	0,85
DAS28	5,85 [4,88; 6,68]	5,12 [4,1; 5,89]	0,012	5,85 [4,8; 6,5]	5,22 [4,31; 5,98]	0,047	5,85 [4,8; 6,5]	5,22 [4,32; 5,89]	0,043
SDAI	32,74 [24,1; 45,85]	21,69 [16,53; 36,24]	0,007	32,74 [24,1; 47,0]	23,56 [16,98; 37,9]	0,011	32,74 [24,1; 47,0]	21,12 [16,98; 37,9]	0,01
CDAI	30,5 [20,5; 40,0]	20,8 [16; 32]	0,009	30,5 [20,6; 42,4]	22,1 [16; 34]	0,02	29,9 [20,5; 42,95]	22,1 [16,2; 32,0]	0,015
СОЭ, мм/ч	38 [23,0; 57,0]	14 [0; 35]	0,000	38,0 [20,0; 52,0]	19,0 [0; 37,0]	0,013	37,0 [20,0; 52,0]	19,0 [0; 38,5]	0,027
СРБ, мг/л	21,0 [5; 41,8]	7,95 [0; 28,35]	0,03	25,5 [7,6; 44,6]	5,35 [0; 26,2]	0,000	22,6 [7,4; 42,3]	6,2 [0; 26,75]	0,003
3 месяца									
СШ	5,5 [3; 8]	5 [4; 7,5]	0,85	6 [3; 9]	4 [3; 6]	0,019	6 [3; 9]	4 [3; 6]	0,02
ЭД	2 [0; 4]	1,5 [0; 4]	0,65	2 [1; 4]	1 [0; 3]	0,13	2 [1; 4]	1 [0; 3]	0,18
DAS28	4,35 [3,67; 5,43]	4,03 [3,59; 5,15]	0,31	4,38 [3,77; 5,71]	3,86 [3,39; 4,62]	0,049	4,36 [3,69; 5,59]	3,86 [3,35; 4,85]	0,07
SDAI	15,8 [9,58; 29,88]	14,92 [10,63; 24,15]	0,57	21,0 [11,27; 33,49]	11,21 [5,1; 22,25]	0,006	20,45 [11,27; 33,49]	11,06 [5,05; 22,94]	0,005
CDAI	17,0 [9,0; 30,0]	13,05 [8,1; 21,4]	0,27	19,3 [9,0; 32,0]	10,75 [5,0; 20,1]	0,012	18,4 [9,5; 31,0]	10,5 [4,8; 20,55]	0,009
СОЭ, мм/ч	21,0 [10,5; 43,0]	10 [0; 25]	0,016	21,0 [10,00; 40,00]	12,0 [0; 27,0]	0,019	19,0 [10,0; 40,00]	14,0 [0; 27,5]	0,065
СРБ, мг/л	4,95 [1,2; 9,95]	1,45 [0; 8,1]	0,18	5,3 [1,7; 11,55]	0,95 [0; 4,9]	0,000	5,0 [1,3; 11,5]	1,2 [0; 5,15]	0,002
6 месяцев									
СШ	5 [2; 8]	3 [2; 5]	0,035	5 [3; 8]	3 [2; 4]	0,011	5 [3; 8]	3 [2; 4]	0,007
ЭД	1 [0; 3]	0,5 [0; 2]	0,37	1 [0; 3]	0 [0; 2,5]	0,28	1 [0; 3]	0,5 [0; 3]	0,49
DAS28	3,67 [2,85; 5,2]	3 [2,29; 3,83]	0,03	3,76 [2,83; 5,24]	2,96 [2,29; 3,6]	0,006	3,76 [2,84; 5,22]	2,92 [2,26; 3,56]	0,004
SDAI	8,08 [4,19; 24,39]	7,8 [3,56; 12,94]	0,39	10,1 [4,2; 25,63]	6,9 [3,6; 11,56]	0,04	10,27 [4,8; 23,56]	6,74 [3,29; 9,66]	0,017
CDAI	8,4 [3,85; 23,7]	6,65 [3,15; 12,25]	0,21	9,5 [3,7; 23,4]	6,35 [2,8; 11,08]	0,026	9,8 [4,0; 23,0]	5,85 [2,4; 8,9]	0,009
СОЭ, мм/ч	18,0 [7,0; 30,0]	10 [0; 16]	0,008	18,0 [7,5; 30,0]	8,0 [0; 18,0]	0,006	17,0 [7,0; 30,0]	8,0 [0; 20,0]	0,016

Продолжение таблицы 19

	DAS28 > 2,6, n = 51	DAS28 < 2,6, n = 34	p	SDAI > 3,3, n = 51	SDAI ≤ 3,3, n = 34	p	CDAI > 2,8, n = 53	CDAI ≤ 2,8, n = 32	p
СРБ, мг/л	2,7 [0,5; 7,55]	1,0 [0; 4,35]	0,056	3,85 [1,05; 8,8]	0,8 [0; 2,1]	0,001	3,1 [0,6; 8,1]	0,9 [0; 2,5]	0,004
9 месяцев									
СШ	5 [3;7]	3 [2; 5,5]	0,07	5 [3;8]	3 [2; 5]	0,001	5 [3;8]	3 [2; 5]	0,003
ЭД	1 [0; 2]	0 [0; 1,5]	0,11	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,17	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,29
DAS28	3,41 [2,52;4,45]	2,42 [1,9; 2,83]	0,000	3,41 [2,4;4,56]	2,43 [1,77; 2,79]	0,000	3,4 [2,41;4,46]	2,42 [1,76; 2,83]	0,000
SDAI	9,4 [4,61;15,25]	3,65 [1,78; 8,06]	0,001	9,82 [6,08;16,72]	2,66 [1,53;5,3]	0,000	9,62 [5,7;15,8]	2,47 [1,42;5,9]	0,000
CDAI	9,0 [3,52;13,0]	3,15 [1,5;6,8]	0,001	9,2 [5,8;13,8]	2,0 [1,2;5,0]	0,000	9,0 [5,0;13,8]	2,0 [1,13;5,0]	0,000
СОЭ, мм/ч	24,0 [9,00;38,0]	14,0 [0;18,0]	0,006	20,0 [9,00;38,0]	14 [0;22,0]	0,04	20,0 [9,00;30,0]	16,0 [0;26,0]	0,11
СРБ, мг/л	4,2 [1,0;8,7]	0,95 [0;1,9]	0,000	5,5 [1,2;8,7]	0,6 [0;1,7]	0,000	4,4 [1,1;8,4]	0,6 [0;1,8]	0,000
12 месяцев									
СШ	5 [2; 8]	3 [1; 4]	0,005	5,0 [2; 8]	2 [1; 4]	0,000	5 [3; 8]	2 [1; 4]	0,000
ЭД	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,12	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,01	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,003
DAS28	3,75 [2,9; 4,53]	1,78 [1,48; 2,12]	0,000	3,76 [2,9; 4,53]	1,95 [1,61; 2,5]	0,000	3,74 [2,7; 4,51]	1,88 [1,6; 2,56]	0,000
SDAI	9,9 [5,71; 18,95]	1,7 [1,5; 3,25]	0,000	9,9 [5,9; 18,95]	1,61 [1,1; 2,4]	0,000	9,82 [5,9; 18,9]	1,35 [0,9; 1,85]	0,000
CDAI	9,8 [5,0; 18,8]	1,5 [1; 3,0]	0,000	9,8 [5,0; 18,8]	1,5 [1,0; 2,0]	0,000	9,5 [4,9; 17,0]	1,2 [0,8; 2,0]	0,000
СОЭ, мм/ч	21,0 [10,0; 38,0]	6 [0;10,0]	0,000	15,0 [8,0; 34,0]	8,0 [0;16,0]	0,006	14,0 [6,0; 34,0]	8,0 [0;18,0]	0,023
СРБ, мг/л	3,85 [1,7;12,0]	0,45 [0;3,05]	0,002	4,9 [1,7;12,0]	0,3 [0;3,0]	0,000	4,3 [1,5;12,0]	0,7 [0;3,0]	0,000

У пациентов, достигших клинической ремиссии, исходные индексы активности были достоверно ниже. Однако на 3-м месяце в группах больных с ремиссией по DAS28 и без нее различия выявлены только в отношении СОЭ: в группе с сохраняющейся активностью показатели были достоверно выше (21,0 [10,5;43,0] и 10,0 [0,0;25,0], $p = 0,016$). В группах с ремиссией по SDAI и без различия по индексам активности прослеживаются на всем протяжении периода наблюдения по всем индексам активности. В группах с ремиссией по CDAI и без нее различия по индексам активности выявлены исходно на 6-м, 9-м и 12-м месяце наблюдения.

Различия по индексу DAS28 в группах с ремиссией по DAS28 и без нее появляются к 6-му месяцу терапии. Различия по лабораторным маркерам воспаления (СОЭ, СРБ) в группах с ремиссией по DAS28 и без нее прослеживаются для

показателя СОЭ на всем периоде наблюдения, а для СРБ с 9-го месяца. Различия по лабораторным маркерам воспаления (СОЭ, СРБ) в группах с ремиссией по SDAI и без нее прослеживаются на всем периоде наблюдения, не считая 9-го месяца наблюдения, где различия по показателям СОЭ в этих группах не достоверны. Схожие данные получены и в группах с ремиссией по CDAI, однако, в этих группах наблюдается потеря достоверности различий для показателя СОЭ и на 3-м месяце наблюдения.

Стоит отметить, что достоверные различия УЗ признаков воспаления в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по разным индексам активности, выявляются между группами с ремиссией и без нее по CDAI и SDAI только с 3-го месяца наблюдения и далее на всем периоде наблюдения для СШ, а в группах с ремиссией по DAS28 и без нее – только на 6-м и 12-м месяце. Для ЭД были выявлены различия только на 12-м месяце лечения по индексам CDAI и SDAI (Таблица 20).

Для уточнения полученных результатов, нами был проведен регрессионный анализ для выявления предикторов ответа на терапию (в том числе и ультразвуковых) в течение года наблюдения. Статистически достоверный результат получен для СШ на 6-м и 12-м месяце.

Таблица 20 – Предикторы клинического ответа на терапию (DAS28) в течение 1 года у пациентов с РА (n = 85)

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
Возраст	0,99	0,96; 1,03	0	100	0,63
Развернутый/ранний	2,28	0,85; 6,08	0	100	0,09
АЦЦП+	0,55	0,15; 1,95	0	100	0,33
РФ+	0,52	0,12; 2,16	0	100	0,35
ЧБС 0	1,08	1,00; 1,17	29	80	0,029
ЧБС 3	1,07	1,00; 1,13	12	91	0,12
ЧБС 6	1,09	0,99; 1,2	0	100	0,05
ЧБС 9	1,57	1,17; 2,11	48	71	0,000
ЧПС 0	1,0	0,92; 1,09	0	100	0,9
ЧПС 3	1,06	0,96; 1,18	0	100	0,21
ЧПС 6	1,18	0,99; 1,41	35	80	0,038

Продолжение таблицы 20

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
ЧПС 9	2,05	1,27; 3,31	60	62	0,000
СОЭ 0	1,03	1,02; 1,06	56	82	0,000
СОЭ 3	1,03	1,00; 1,06	44	79	0,01
СОЭ 6	1,04	1,01; 1,07	42	78	0,007
СОЭ 9	1,04	1,01; 1,07	39	74	0,004
СРБ 0	1,01	0,99; 1,03	0	100	0,17
СРБ 3	1,00	0,98; 1,02	0	100	0,72
СРБ 6	1,00	0,98; 1,04	0	100	0,52
СРБ 9	1,03	0,99; 1,07	0	100	0,08
СШ 0	1,00	0,92; 1,09	0	100	0,95
СШ 3	1,04	0,92; 1,17	0	100	0,54
СШ 6	1,15	0,99; 1,32	16	84	0,033
СШ 9	1,12	0,96; 1,3	10	87	0,12
СШ 12	1,26	1,06; 1,48	47	70	0,02
КСЭ 0	0,91	0,63; 1,31	0	100	0,6
КСЭ 3	0,95	0,68; 1,33	0	100	0,77
КСЭ 6	0,98	0,72; 1,32	0	100	0,9
КСЭ 9	0,94	0,7; 1,26	0	100	0,68
КСЭ 12	1,00	0,77; 1,32	0	100	0,96
ЭД 0	0,96	0,88; 1,06	3	96	0,48
ЭД 3	1,03	0,88; 1,21	0	100	0,67
ЭД 6	1,08	0,88; 1,32	0	100	0,42
ЭД 9	1,09	0,88; 1,37	0	100	0,43
ЭД 12	1,16	0,89; 1,49	0	100	0,22

Таким образом, несмотря на наличие корреляционных зависимостей низкой и средней степени значимости, нами не было обнаружено фактов, позволяющих констатировать эквивалентность ЭД и клинической оценки воспалительных изменений суставов при РА. Неудивительно, что подобная связь имеет место для СШ, наличие признаков воспаления по которой эквивалентно ЧПС. Также не установлена связь исходных значений комбинированных индексов их динамики с течением и исходом «ЭД воспаления» при РА.

3.1.3. Рентгенологическое прогрессирование и ультразвуковые признаки воспаления суставов кистей и стоп у пациентов с ревматоидным артритом

До начала терапии у пациентов с РА выявлялись высокие уровни СОЭ и СРБ (35,0 [10,0; 50,0] мм/ч и 11,4 [155; 38,05] мг/л соответственно), к 12-му месяцу отмечалось их значительное снижение до 12,0 [5,0;28,0] мм/ч и 2,8 [0,2;7,1] мг/л соответственно ($p < 0,001$). По данным УЗ у 79% (60 человек) пациентов на момент включения в исследование имелся «активный» синовит по данным ЭД, при сканировании в режиме СШ признаки синовита выявлены у 90% (68 человек) пациентов. На фоне адекватной терапии отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов со снижением показателей активности к 12-му месяцу (DAS28, SDAI, CDAI) до 2,76 [2,06; 4,02], до 5,56 [1,96; 12,14] и до 4,05 [1,5; 11,3] соответственно (Таблица 21).

По данным количественной оценки рентгенологических изменений счет эрозий, счет сужений суставных щелей и общий счет Sharp за время наблюдения существенно не менялись. Медианы этих показателей до и после лечения составили соответственно 0 [0; 3], 57 [31; 85], 59,5 [32; 85] и 1 [0; 4], 58,5 [33,5; 88,5], 64,0 [33,5; 88,5].

Только у 10 больных (13%) РА выявлено рентгенологическое прогрессирование через 1 год.

В группе с прогрессированием через 1 год сумма эрозий увеличилась с 0,5 [0; 3] до 4 [2; 8], счет сужений суставных щелей – с 66 [56; 96] до 71,5 [60; 102] и суммарный счет – с 66 [56; 99] до 78 [62; 105].

Таблица 21 – Динамика клинических, ультразвуковых и иммунологических параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения, Ме [25; 75 перцентиль]

	0-й визит	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
DAS 28	5,62 [4,69;6,33]	4,16 [3,6; 5,32]	3,21 [2,5; 4,3]	2,79 [2,08; 3,69]	2,79 [2,06; 4,02]
SDAI	29,65 [19,87;41,98]	14,22 [9,04;27,16]	7,37 [3,92;17,57]	6,5 [2,5;10,1]	5,56 [1,96; 12,14]
CDAI	27,7 [18,1; 38,0]	13,55 [8,15;26,0]	6,8 [3,51;17,5]	5,9 [2,0;10,0]	4,05 [1,5; 11,3]
ЧБС	10 [5,5; 16]	4 [2; 11]	2 [1; 6]	1 [0; 3,5]	1 [0; 4]
ЧПС	8 [5; 12]	3 [2; 7]	2 [0; 3]	1 [0; 2]	0,5 [0; 2]

Продолжение таблицы 21

	0-й визит	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
СОЭ, мм/ч	34,5 [9,5;50,5]	16,0 [6,0;30,0]	13,0 [4,0;26,0]	18,0 [2,0;29,0]	12,0 [5,0; 28,0]
СРБ, мг/л	11,4 [1,55;38,05]	3,4 [0,2; 8,7]	2,05 [0,23;6,05]	1,7 [0,15;7,2]	2,7 [0,2; 7,1]
Счет СШ	6,0 [4,0;9,0]	5,0 [3,0;8,0]	4,0 [2,0;7,0]	4,0 [2,0;6,0]	4,0[2,0; 6,0]
Счет ЭД	2,0 [1,0;5,5]	2,0 [0,0;4,0]	1,0 [0,0;3,0]	1,0 [0,0;2,0]	0 [0; 2,0]
Счет эрозий	0 [0; 3]				1 [0; 4]
Счет сужений	57 [31; 85]				58,5[33,5; 88,5]
Общий счет Sharp	59,5 [32,0; 85,0]				64,0 [33,5; 88,5]

К 12-му месяцу терапии у 29 больных (38%) отмечалась клиническая ремиссия по DAS28, у 30 (39%) – по SDAI и у 28 (37%) – по CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам УЗИ. Так счет синовита по СШ снизился с 6,0 [4,0; 9,0] до 4,0 [2,0; 6,0], а по ЭД с 2 [1,0; 5,5] до 0 [0,0; 2,0] (Таблица 21).

К 12-му месяцу терапии признаки УЗ ремиссии (отсутствие признаков воспаления по ЭД и СШ в исследуемых суставах) выявлены у 12 больных (16%). У 5 из них (7%) имелась клиническая ремиссия по DAS28, у 6 (8%) – по SDAI и у 6 (8%) – по CDAI, у остальных 5 пациентов отмечалась низкая активность заболевания. Признаки активного синовита по данным ЭД к 12 месяцу сохранялись у 36 пациентов (47%).

При анализе взаимосвязей клинических индексов и инструментальных данных была выявлена слабая корреляционная связь между всеми индексами активности (DAS28, SDAI и CDAI) и лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) на 3-м месяце от начала терапии и динамикой рентгенографических изменений за год наблюдения: $r = 0,43$; $p = 0,000$; $r = 0,3$; $p = 0,01$; $r = 0,31$; $p = 0,007$; $r = 0,39$; $p = 0,000$; $r = 0,25$; $p = 0,032$ соответственно.

Взаимосвязи с рентгенологическим прогрессированием для индекса DAS28 сохранялись на 6-м и 9-м месяце наблюдения, для индекса SDAI и показателя СРБ – на всем периоде наблюдения, для индекса CDAI – на 9 и 12 месяце (Таблица 22).

Положительные корреляции выявлялись и для показателя СОЭ на 6-м и 9-м месяце наблюдения: $r = 0,26$; $p = 0,029$; $r = 0,34$; $p = 0,03$ соответственно.

Таблица 22 – Коэффициент корреляции клинических индексов активности ревматоидного артрита и УЗ признаков воспаления на этапах наблюдения с динамикой рентгенографических изменений

	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЭ	ЭД	СШ
До терапии	0,05 $p = 0,65$	0,1 $p = 0,38$	0,12 $p = 0,29$	0,078 $p = 0,5$	-0,09 $p = 0,44$	0,14 $p = 0,24$	0,09 $p = 0,44$	0,03 $p = 0,76$	0,16 $p = 0,16$
3 месяц	0,43 $p = 0,000$	0,3 $p = 0,01$	0,31 $p = 0,007$	0,38 $p = 0,001$	0,31 $p = 0,007$	0,39 $p = 0,000$	0,25 $p = 0,032$	0,04 $p = 0,74$	0,12 $p = 0,33$
6 месяц	0,32 $p = 0,006$	0,26 $p = 0,03$	0,23 $p = 0,55$	0,26 $p = 0,027$	0,21 $p = 0,07$	0,34 $p = 0,003$	0,26 $p = 0,029$	0,027 $p = 0,81$	0,21 $p = 0,07$
9 месяцев	0,34 $p = 0,003$	0,25 $p = 0,032$	0,28 $p = 0,02$	0,23 $p = 0,056$	0,18 $p = 0,14$	0,31 $p = 0,009$	0,34 $p = 0,03$	0,13 $p = 0,31$	0,28 $p = 0,02$
12 месяцев	0,19 $p = 0,09$	0,27 $p = 0,02$	0,26 $p = 0,02$	0,27 $p = 0,021$	0,15 $p = 0,19$	0,24 $p = 0,04$	0,22 $p = 0,07$	0,23 $p = 0,04$	0,15 $p = 0,19$

Такая связь с прогрессированием деструкции суставов отмечалась для числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС): $r = 0,38$; $p = 0,001$; $r = 0,31$; $p = 0,007$, соответственно. Для показателя ЧБС эта связь прослеживалась на 6-м и 12-м месяце терапии.

Была обнаружена слабая корреляционная связь счета ЭД с развитием деструкции на 12-м месяце терапии: $r = 0,23$; $p = 0,04$, а для СШ на 9-м месяце терапии: $r = 0,28$; $p = 0,02$ (Таблица 22). Как и ранее замечено, что корреляционные связи были обнаружены с абсолютными значениями, а не со степенью активности по комбинированным индексам, в связи с чем, распределение по ним в дальнейшем не проводилось.

При проведении анализа взаимосвязей деструктивных изменений и ультразвуковых проявлений в зависимости от длительности болезни у пациентов с ранним РА и развернутым РА были выявлены достоверные различия (Таблица 23).

В группе с развернутым РА счет эрозий в исходной точке и после года терапии был достоверно выше, чем в группе с ранним РА: 1 [0; 5] и 0 [0; 2], 2 [0; 6] и 0 [0; 3] соответственно. Также уровень СШ на 6-м месяце терапии был достоверно выше в группе с развернутой стадией РА. На 12-м месяце терапии различия в

группах выявлены для всех клинических индексов, показателей лабораторной активности (СОЭ, СРБ), а также для СШ и ЭД.

Таблица 23 – Различия в группах больных, с ранним и развернутым РА в течение 12 месяцев терапии. Ме [25; 75 перцентиль]

	Группа 1 (ранние), n = 51	Группа 2 (развернутый), n = 25	p
СШ	6 [4; 9]	8 [5; 12]	0,11
ЭД	2 [0; 6]	3 [1; 5]	0,25
Счет эрозий	0 [0; 2]	1 [0; 5]	0,039
Счет сужений	54,0 [27,0; 85,0]	59 [46,0; 92,0]	0,29
Общий счет Sharp	54,0 [27,0; 85,0]	71,0 [46,0; 92,0]	0,12
DAS28	5,6[4,34; 6,33]	5,73[4,88;6,03]	0,77
SDAI	30,2[18,39; 42,0]	29,5 [20,85; 36,9]	0,6
CDAI	27,4 [16,7; 38,5]	29,0[20,5; 36,0]	0,5
СОЭ, мм/ч	32,0 [6,0; 50,0]	35,0[23,0; 52,0]	0,4
СРБ, мг/л	10,5 [0,0; 38,0]	16,7 [5,0; 38,1]	0,39
3 месяца			
СШ	6 [4; 9]	7 [3; 9]	0,07
ЭД	1 [0; 4]	2 [1; 5]	0,25
DAS28	4,05 [3,39; 5,21]	4,35 [3,8; 5,84]	0,31
SDAI	14,92 [8,4; 26,8]	14,0 [9,8; 27,16]	0,82
CDAI	13,55 [7,8; 26,0]	14,5 [9,0; 26,0]	0,64
СОЭ, мм/ч	16,0[0,0; 30,0]	18,0 [12,0;30,0]	0,26
СРБ, мг/л	1,6 [0,0; 6,9]	4,95 [1,3; 11,0]	0,051
6 месяцев			
СШ	3 [2; 7]	5 [3; 8]	0,02
ЭД	0 [0; 3]	2 [0; 2]	0,14
DAS28	3,21 [2,76; 4,15]	3,33 [1,98; 5,24]	0,94
SDAI	7,52 [4,1; 15,01]	6,98 [3,52; 21,79]	0,88
CDAI	7,05 [3,52; 14,6]	6,45 [3,3; 21,2]	0,88
СОЭ, мм/ч	13,5[0,0; 26,0]	12,0 [7,0; 30,0]	0,34
СРБ, мг/л	1,15 [0,0; 4,9]	2,6 [1,2; 9,5]	0,006
9 месяцев			
СШ	3,5 [2;7]	5 [4; 6]	0,31
ЭД	0 [0; 2]	2 [0; 3]	0,12

Продолжение таблицы 23

	Группа 1 (ранние), n = 51	Группа 2 (развернутый), n = 25	p
DAS28	2,58[2,08;3,62]	3,26 [1,75; 4,43]	0,29
SDAI	4,9 [1,89; 10,01]	8,86 [2,1;11,09]	0,09
CDAI	4,0 [1,8; 10,0]	7,0 [3,3; 12,0]	0,17
СОЭ, мм/ч	17,0 [0,0; 28,0]	20,0 [9,0; 38,0]	0,19
СРБ, мг/л	1,3 [0,0; 6,0]	4,4 [1,3; 11,3]	0,02
12 месяцев			
СШ	3 [1; 5]	5 [3; 8]	0,02
ЭД	0 [0; 1]	1 [0; 3]	0,02
Счет эрозий	0 [0; 3]	2 [0; 6]	0,03
Счет сужений	57,0 [28,0; 87,0]	59,0 [46,0; 92,0]	0,3
Общий счет Sharp	61,0 [28,0; 87,0]	70,0 [46,0; 92,0]	0,19
DAS28	2,6 [1,88; 3,76]	3,24 [2,6; 4,53]	0,034
SDAI	3,9 [1,56; 9,9]	9,0 [4,29; 20,7]	0,003
CDAI	3,5 [1,0; 9,8]	7,5 [3,5; 20,0]	0,007
СОЭ, мм/ч	10,0 [0,0; 24,0]	16,0 [8,0; 42,0]	0,033
СРБ, мг/л	1,7 [0,0; 4,9]	4,0 [2,1; 12,1]	0,009

За время наблюдения прогрессирование деструктивных изменений суставов по данным рентгенографии было зафиксировано у 10 (13%) больных. У 66 (87%) пациентов рентгенологическая картина существенно не менялась (Таблица 24).

Таблица 24 – Клинико-иммунологические различия в группах больных, с рентгенологическим прогрессированием и без него к 12 месяцу терапии, Ме [25; 75 перцентиль]

	Группа 1 (без рентгенологического прогрессированием), n = 66	Группа 2 (с рентгенологическим прогрессированием), n = 10	p
До терапии			
СШ	6,0 [4,0; 9,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,17
ЭД	2,0 [1,0; 6,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,77
DAS28	5,6 [4,66;6,33]	5,88[4,93; 6,2]	0,65
SDAI	29,5 [19,63; 41,84]	32,0[26,0; 47,35]	0,39
CDAI	27,2 [17,5 ; 37,5]	31,25 [25,0; 44,0]	0,29
СОЭ, мм/ч	33,0[8,0; 51,0]	35,5 [22,0; 50,0]	0,45

Продолжение таблицы 24

	Группа 1 (без рентгенологического прогрессированием), n = 66	Группа 2 (с рентгенологическим прогрессированием), n = 10	p
3 месяца			
СРБ, мг/л	10,0 [0,9; 38,0]	17,7 [7,6; 41,6]	0,25
ЧБС	9,0 [5,0; 16,0]	10,5 [8,0; 14,0]	0,5
ЧПС	8,5 [5,0; 12,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,44
СШ	5,0 [3,0; 8,0]	6,5 [4,0; 10,0]	0,33
ЭД	2,0[0,0; 4,0]	1,5 [1,0; 3,0]	0,75
DAS28	3,99 [3,46; 4,62]	5,84 [5,59; 5,97]	0,000
SDAI	12,97 [8,66; 25,52]	29,88 [23,8; 35,0]	0,01
CDAI	11,75 [7,75; 24,35]	26,4 [21,0; 36,05]	0,008
СОЭ, мм/ч	15,0 [6,0;28,0]	31,0 [19,0; 58,0]	0,033
СРБ, мг/л	1,6 [0; 6,9]	9,3 [5,0; 37,55]	0,003
ЧБС	4,0 [2,0; 9,5]	11,0 [9,0; 13,0]	0,001
ЧПС	3,0 [1,0; 6,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,007
6 месяцев			
СШ	3,0 [2,0; 7,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,07
ЭД	1,0 [0; 3,0]	1,0 [0; 4,0]	0,82
DAS28	3,1 [2,44; 4,1]	4,61 [4,0; 5,8]	0,007
SDAI	6,98 [3,67; 12,94]	22,98 [10,29; 27,94]	0,03
CDAI	6,5 [3,5; 12,25]	21,5 [10,15; 25,0]	0,06
СОЭ, мм/ч	12,0 [0,0; 25,0]	26,0 [18,0; 46,0]	0,03
СРБ, мг/л	1,2 [0; 4,9]	7,1 [6,0; 15,7]	0,000
ЧБС	2,0 [0,0; 5,0]	8,0 [3,0; 16,0]	0,03
ЧПС	1,0 [0; 3,0]	4,0 [2,0; 8,0]	0,07
9 месяцев			
СШ	4,0 [2,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,024
ЭД	1,0 [0; 2,0]	2,0 [0; 2,0]	0,34
DAS28	4,47 [1,84; 3,43]	4,56[3,24;5,19]	0,004
SDAI	5,7 [2,44; 10,0]	13,22 [8,9;22,07]	0,03
CDAI	5,0 [2,0;10,0]	11,5 [8,0;17,0]	0,02
СОЭ, мм/ч	14,0 [0,0; 26,0]	29,0 [27,0;50,0]	0,003
СРБ, мг/л	1,4 [0,0;6,3]	8,05 [3,45;10,8]	0,009
ЧБС	1,0 [0,0; 3,0]	4,0 [1,0; 8,0]	0,06

Продолжение таблицы 24

	Группа 1 (без рентгенологического прогрессированием), n = 66	Группа 2 (с рентгенологическим прогрессированием), n = 10	p
ЧПС	0,5 [0; 2,0]	2,5 [0; 3,5]	0,17
12 месяцев			
СШ	4,0 [2,0; 6,0]	5,5 [2,0;10,0]	0,2
ЭД	0,0 [0,0; 1,0]	2,5[0; 4,0]	0,06
DAS28	2,7 [2,05; 3,85]	3,85 [2,59; 5,33]	0,95
SDAI	4,4 [1,7; 10,8]	10,13 [5,9; 24,65]	0,02
CDAI	3,75 [1,5; 10,0]	9,8 [4,9; 24,0]	0,02
СОЭ, мм/ч	10,0 [0,0;28,0]	18,5 [10,0; 46,0]	0,07
СРБ, мг/л	2,35 [0,0; 6,35]	6,5 [2,5; 11,9]	0,046
ЧБС	1,0 [0,0; 3,0]	3,5 [1,0; 8,0]	0,03
ЧПС	0 [0; 2,0]	1,5 [0; 5,0]	0,2

На 3-м месяце наблюдения эти группы различались по всем показателям активности, лабораторным маркерам (СОЭ, СРБ), показателям ЧБС, ЧПС, однако к 6-му месяцу связь теряется для показателей CDAI и ЧПС. К 9-му месяцу наблюдения в группах с рентгенологическим прогрессированием и без помимо различий по показателям DAS28, SDAI и CDAI и лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, СРБ), обнаружены различия по СШ. В группе с рентгенологическим прогрессированием показатели СШ достоверно выше, чем в группе без него: 6,0 [5,0; 7,0] и 4,0 [2,0; 6,0] соответственно. К 12-му месяцу терапии различия выявлялись только по SDAI, CDAI, СРБ, ЧБС (Таблица 24).

На 3-м месяце наблюдения различия в группах отмечаются для всех клинико-лабораторных параметров. С 3-го месяца наблюдения и на всем протяжении наблюдения отмечаются различия в группах по индексу SDAI. На 3-м и 9-м месяце наблюдения эти группы различались по DAS28, на 36-й и 48-й неделе – по CDAI. Значения СОЭ достоверно выше в группе с развернутой стадией заболевания на 3-м, 6-м и 9-м месяце наблюдения, а показателя СРБ – весь период наблюдения с 3-го месяца. Необходимо отметить, что к 9-му месяцу наблюдения эти группы различались только по счету СШ, различий показателей ЭД обнаружено

не было за весь период наблюдения, хотя имелась тенденция на 12-м месяце (Таблица 24).

В группе с рентгенологическим прогрессированием к 12-мумесяцу 2 (20%) больных имели клиническую ремиссию по DAS28, 1 (10%) – по SDAI, 1 (10%) – по CDAI, а в группе без прогрессирования – 25 (38%), 28 (42%) и 26 (39%) пациентов соответственно.

На 12-м месяце выраженность воспаления по ЭД у больных с рентгенологическим прогрессированием была выше, чем без него, причем медиана ЭД при отсутствии прогрессирования составила 0 (Таблица 24). В группе пациентов с сохраняющимся активным синовитом к 12-му месяцу терапии пациентов с рентгенологическим прогрессированием было больше, чем в группе с отсутствием воспаления по ЭД (отношение шансов (ОШ) 2,97 95%-й ДИ 0,707–12,53, $p = 0,12$), однако результат не был достоверным (Рисунок 15).

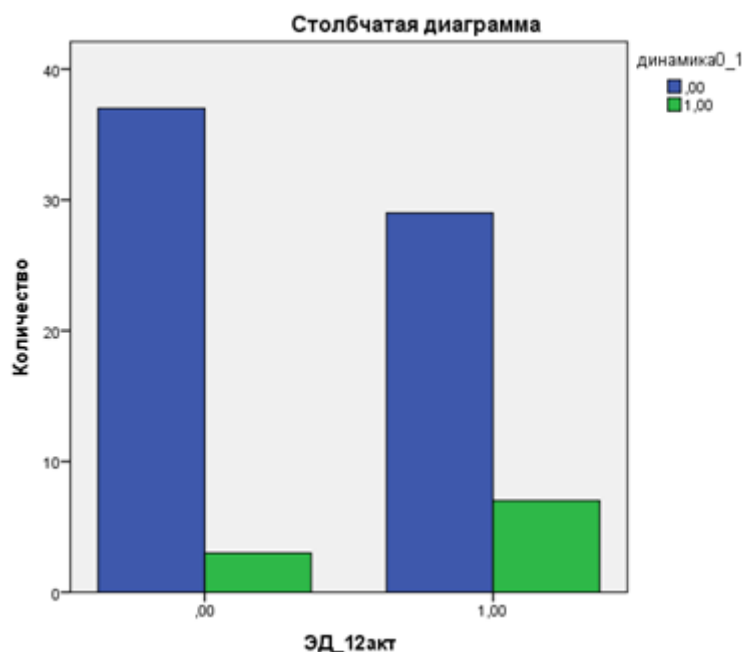


Рисунок 15 – Преобладание эрозивных изменений по данным рентгенографии в группе пациентов с сохраняющимся «активным» синовитом к 12-му месяцу терапии. $\chi^2 = 2,37$; $p = 0,121$

При проведении ROC-анализа также было подтверждено, что полное отсутствие активного синовита по ЭД к 12-му месяцу лечения ассоциировалось с отсутствием рентгенологического прогрессирования. Значение ЭД на 12-м месяце терапии менее 1 (выявление сомнительной васкуляризации (1 балл) только в 1 из

исследуемых суставах) имело удовлетворительную чувствительность – 65% и специфичность – 66% (площадь под кривой 0,684; $p = 0,062$; 95%-й ДИ 0,493–0,875) (Рисунок 16).

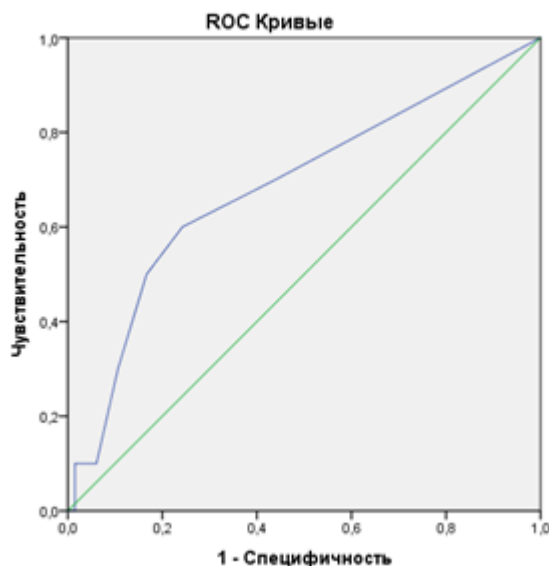


Рисунок 16 – Взаимосвязь счета ЭД и рентгенологического прогрессирования на 12-м месяце терапии

Таким образом, при оценке годичного рентгенологического прогрессирования выявлена его взаимосвязь с персистенцией активного синовита при ЭД, в то время как предикторное значение УЗ показателей не подтвердилось. Достоверные различия получены только для клинико-лабораторных показателей и комбинированных индексов, причем они были отмечены уже через 3 месяца от начала лечения.

3.1.4. Возможности динамической ультразвуковой оценки эрозивных изменений суставов кистей и стоп

Проанализирована динамика количества суставов с эрозиями (в интервалы от 0 до 3 месяцев, от 0 до 6 месяцев, от 0 до 9 месяцев и от 0 до 12 месяцев) по данным УЗ и ее влияние на развитие эрозивных изменений по данным рентгенографии в течение первого года наблюдения. Учитывая низкий процент прогрессирования к году (13%), не обнаружено значимых взаимосвязей, в связи с чем, проведен анализ прогностического значения нарастания количества суставов с эрози-

ями по данным УЗ в течение первого года наблюдения с рентгенологическим прогрессированием на момент окончания исследования

Из представленных данных видно, что процент пациентов с УЗ-эрозиями в течение года был выше в группе с наличием рентгенологического прогрессирования. Достоверные различия выявлены были на момент окончания исследования и обнаружена связь нарастания количества суставов с УЗ-эрозиями на 6-м и 9-м месяцах наблюдения, данные представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Динамика УЗ признаков эрозивных изменений на первом году терапии при сопоставлении с наличием рентгенологического прогрессирования к моменту окончания исследования

Время наблюдения	Количество суставов с эрозиями по УЗИ (абсолютное значение)		Δколичества суставов с эрозиями (абсолютное значение)		Δколичества суставов с эрозиями (есть/нет) (количество пациентов)	
	С прогрессированием деструкции по Rg (33 пациента)	Без прогрессирования деструкции по Rg (52 пациента)	С прогрессированием деструкции по Rg (33 пациента)	Без прогрессирования деструкции по Rg (52 пациента)	С прогрессированием деструкции по Rg (33 пациента)	Без прогрессирования деструкции по Rg (52 пациента)
До терапии	35 (15%)	48 (13%)				
3 месяца	48 (21%)	64 (17%)	13	16	8 (24%)	10 (19%)
6 месяцев	59 (26%)	74 (20%)	18	26	18 (55%)	16 (31%)*
9 месяцев	64 (28%)	83 (23%)	30	35	21 (64%)	20 (38%)**
12 месяцев	70 (30%)	94 (26%)	36	47	22 (67%)	24 (46%)

Примечание: * – $p = 0,03$; ** – $p = 0,02$.

Полученные данные требуют проведения одно- и многофакторного анализа, что будет предпринято в соответствующей главе диссертации.

3.2. Сравнительная оценка эрозивных изменений в суставах кистей и стоп с помощью ультразвукового и рентгенографического методов исследований

Для определения возможности применения УЗ в диагностике эрозивных изменений проведено сопоставление двух методов исследования на всех этапах наблюдения, когда они были проведены одновременно. По данным рентгенографии кистей и стоп до начала терапии эрозии были выявлены у 30% пациентов, через год от начала терапии у 39% и у 66% пациентов на момент окончания исследования. По УЗ эти данные составили 50%, 75% и 71% соответственно. Необходи-

димо отметить, что на момент завершения исследования объем ультразвукового исследования соответствовал рентгенологическому, в то время, когда на начальной точке и через год терапии оценивался усеченный индекс (7 суставных зон), в связи с этим сопоставление проводилось только в парных исследованиях.

Сопоставление двух методов проведено у 76 пациентов с РА, средний возраст которых на момент включения в исследование составил 53,5 [44; 61,5] лет, с длительностью заболевания 6,0 [4,0; 16,5] месяцев. Расширенная общая характеристика пациентов в динамике представлена в Таблице 26.

Таблица 26 – Общая характеристика пациентов с РА на момент включения (n = 76)

Параметры	На момент включения	Через 12 месяцев	Момент окончания исследования
Возраст, лет, Ме [25; 75 перцентиль]	53,5 [44,0; 61,5]		
Длительность заболевания, мес., Ме [25; 75 перцентиль]	6,0 [4,0; 16,5]		
Число припухших суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	7 [5; 11,5]	0 [0,0; 2,0]	0,5 [0,0; 3,0]
Число болезненных суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	9,5 [5,0; 14,5]	1,0 [0; 3,5]	3,5 [0,0; 6,5]
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,53 [4,54; 6,15]	2,64 [1,98; 3,92]	3,61 [2,64; 4,79]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	28,5 [19,38; 40,14]	4,52 [1,7; 11,63]	9,68 [3,59; 18,29]
CDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	26,25 [17,25; 36,5]	4,0 [1,5; 11,0]	9,0 [3,35; 17,95]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	34,5 [8,5; 50]	10,0 [4,0; 24,0]	20,0 [12,0; 34,0]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	11,4 [1,1; 35,4]	2,5 [0,2; 6,1]	2,8 [1,15; 7,35]
РФ+, n	66 (87%)		
АЦЦП+, n	63 (83%)		
УЗ-количество суставов с эрозиями, Ме [25; 75 перцентиль]	0,5 [0,0; 1,0]	2,0 [0,5; 3,0]	2,5 [0,0; 6,0]
Рг-количество суставов с эрозиями, Ме [25; 75 перцентиль]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 3,0]

Как видно в Таблице 26 медианы количества суставов с эрозиями, выявляемые УЗИ были выше, чем при рентгенографии, при этом нарастание изменений было параллельным.

Нами проанализированы зависимости на всех трех этапах исследования: на момент включения в исследование (до начала терапии), через год после начала терапии и на момент окончания исследования.

Первой проанализирована взаимосвязь результатов двух методов на первой точки, до начала терапии.

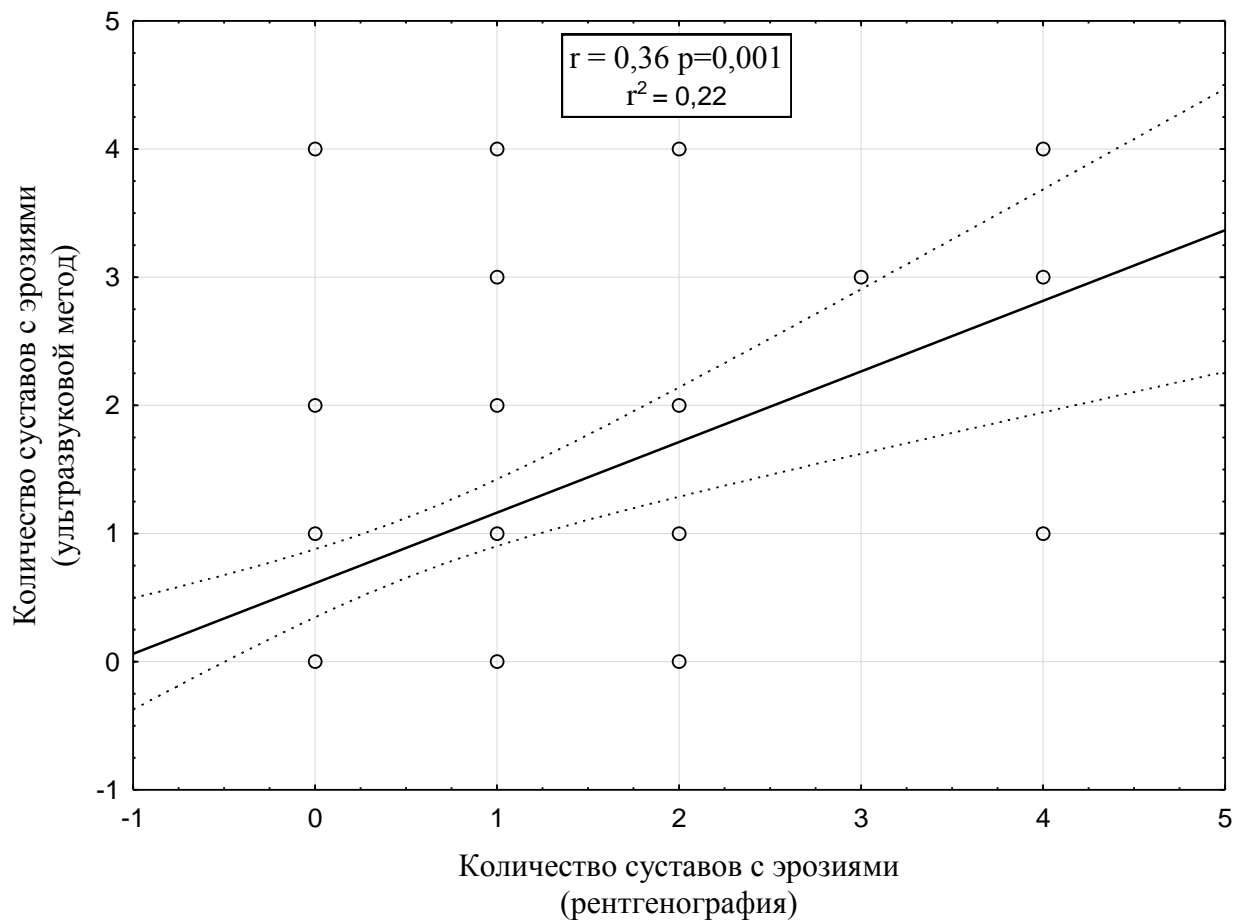


Рисунок 17 – Взаимосвязь количества суставов с эрозиями, выявленного ультразвуковым методом и количества суставов с эрозиями, выявленного по данным рентгенографии, до начала терапии

Отмечается наличие достоверной корреляционной связи между значениями количества суставов с эрозиями, оцененными двумя методами – с помощью УЗИ и рентгенографии: $r = 0,36$; $p = 0,001$ (Рисунок 17). Но несмотря на ее наличие у 15 пациентомне было выявлено эрозий по данным рентгенографии по сравнению с ультразвуковой оценкой. Учитывая полученные данные, был проведен анализ согласованности результатов измерений, оцениваемых разными методами.

Были построены диаграммы Блэнда – Альтмана, отражающие зависимость различий между результатами УЗ и рентгенографии от среднего значения количества суставов с эрозиями, полученных двумя методами (Рисунок 18).

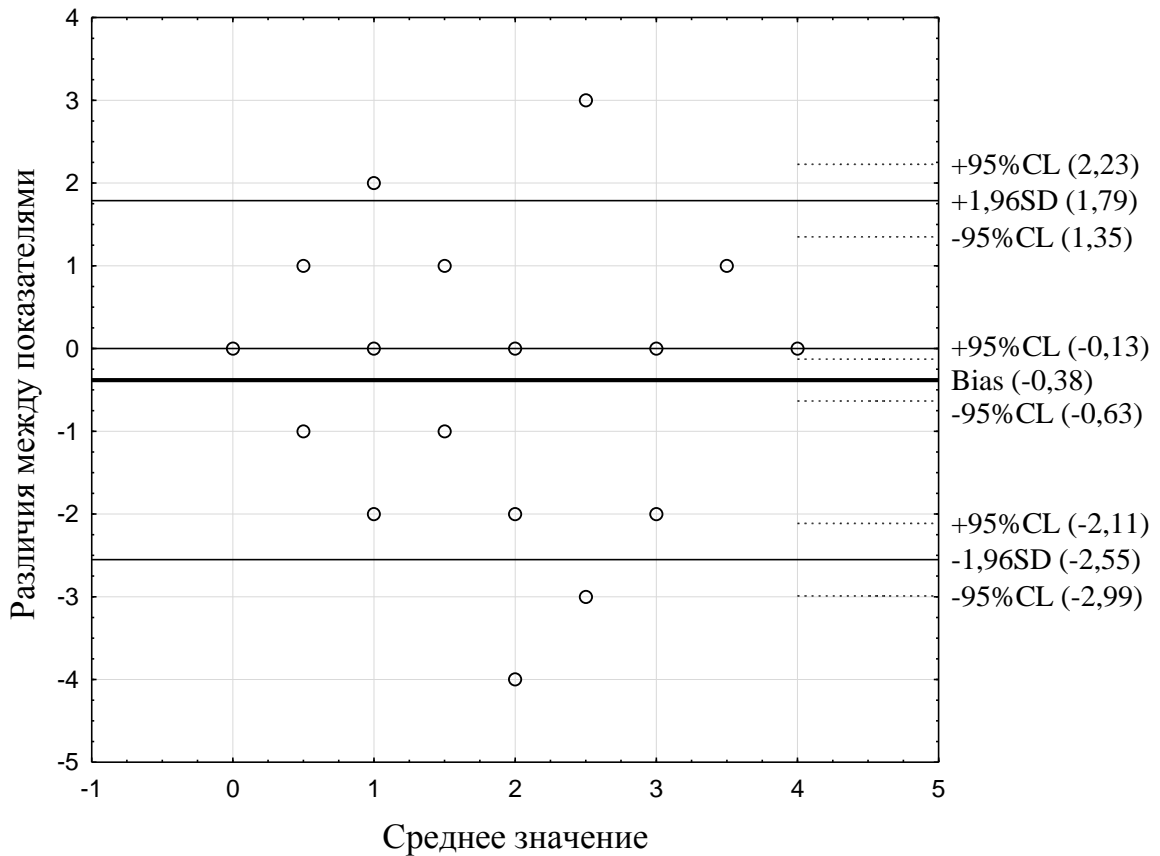


Рисунок 18 – Диаграмма сравнения результатов ультразвукового и рентгеновского методов определения количества суставов с эрозиями до терапии (метод Блэнда – Альтмана)

Для упрощения сравнения все диаграммы были построены в стандартизованном диапазоне: плюс/минус $1,96 \cdot$ стандартное отклонение, что должно обозначать ожидаемый разброс разностей значений двух измерений. На всех этапах сопоставления не все 76 точек данных попали в этот стандартизированный диапазон. Среднее отклонение результатов УЗИ в сравнении с рентгенографией составляло -0,38, диапазон от -0,63 до -0,13. Средний нижний 95%-й предел доверительного интервала для уз-метода в сравнении с рентгенографией составил -2,55, диапазон от -2,99 до -2,11. Средний верхний 95%-й предел доверительного интервала для уз-метода в сравнении с рентгенографией составил +1,79, диапазон от 1,35 до 2,23.

Обнаружена зависимость разностей показателей от среднего их значения, коэффициент корреляции составил $r = -0,36$; $p = 0,001$. Также 5% показателей не входили в интервал двух стандартных отклонений.

Таким образом, анализ Блэнда – Альтмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения эрозивных процессов при РА. Во-первых, средняя разность между измерениями равна $-0,38$, что говорит о наличии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило $1,1$, что сопоставимо по сравнению с самими значениями измерений. В-третьих, выявлена зависимость разности измерений от среднего значения. Таким образом, измерения, полученные двумя способами, не согласуются друг с другом. Аналогичные данные были получены при сопоставлении двух методов через год от начала терапии и через 4 года наблюдения.

Через год от начала терапии значения показателя количества суставов с эрозиями, измеренными двумя методами, представлено в Таблице 26. В проведенном анализе также имелась достоверная ассоциация между значениями количества суставов с эрозиями, оцененными двумя методами – с помощью УЗ и рентгенографии: $r = 0,29$; $p = 0,01$ (Рисунок 19).

Среднее отклонение результатов УЗ в сравнении с рентгенографией составляло $-1,15$, диапазон от $-1,5$ до $-0,79$. Средний нижний 95%-й предел доверительного интервала для УЗ метода в сравнении с рентгенографией составил $-4,18$, диапазон от $-4,79$ до $-3,56$. Средний верхний 95%-й предел доверительного интервала для УЗ метода в сравнении с рентгенографией составил $+1,89$, диапазон от $1,28$ до $2,5$ (Рисунок 20).

Обнаружена зависимость разностей показателей от среднего их значения, коэффициент корреляции составил $r = -0,54$; $p = 0,000$. Однако 4% показателей не входили в интервал двух стандартных отклонений.

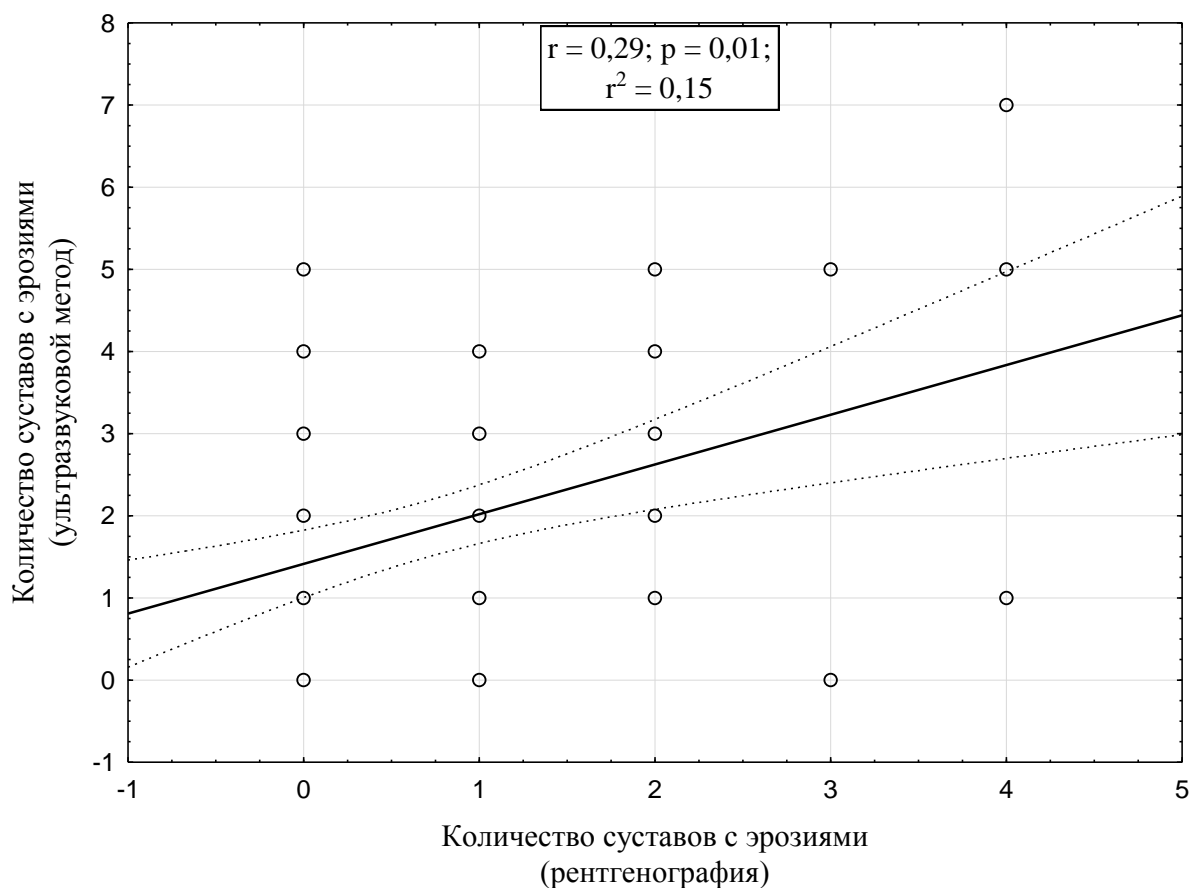


Рисунок 19 – Взаимосвязь количества суставов с эрозиями, выявленного УЗ методом и количества суставов с эрозиями, выявленного по данным рентгенографии, через 12 месяцев наблюдения

Таким образом, анализ Блэнда – Альтмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения эрозивных процессов при РА. Во-первых, средняя разность между измерениями равна -1,15, что говорит о наличии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило 1,56, что сопоставимо по сравнению с самими значениями. В-третьих, выявлена зависимость разности измерений от среднего значения. Таким образом, измерения, полученные двумя способами, не согласуются друг с другом.

Через 4 года от начала терапии значения показателя количества суставов с эрозиями, измеренными двумя методами также представлено в Таблице 26.

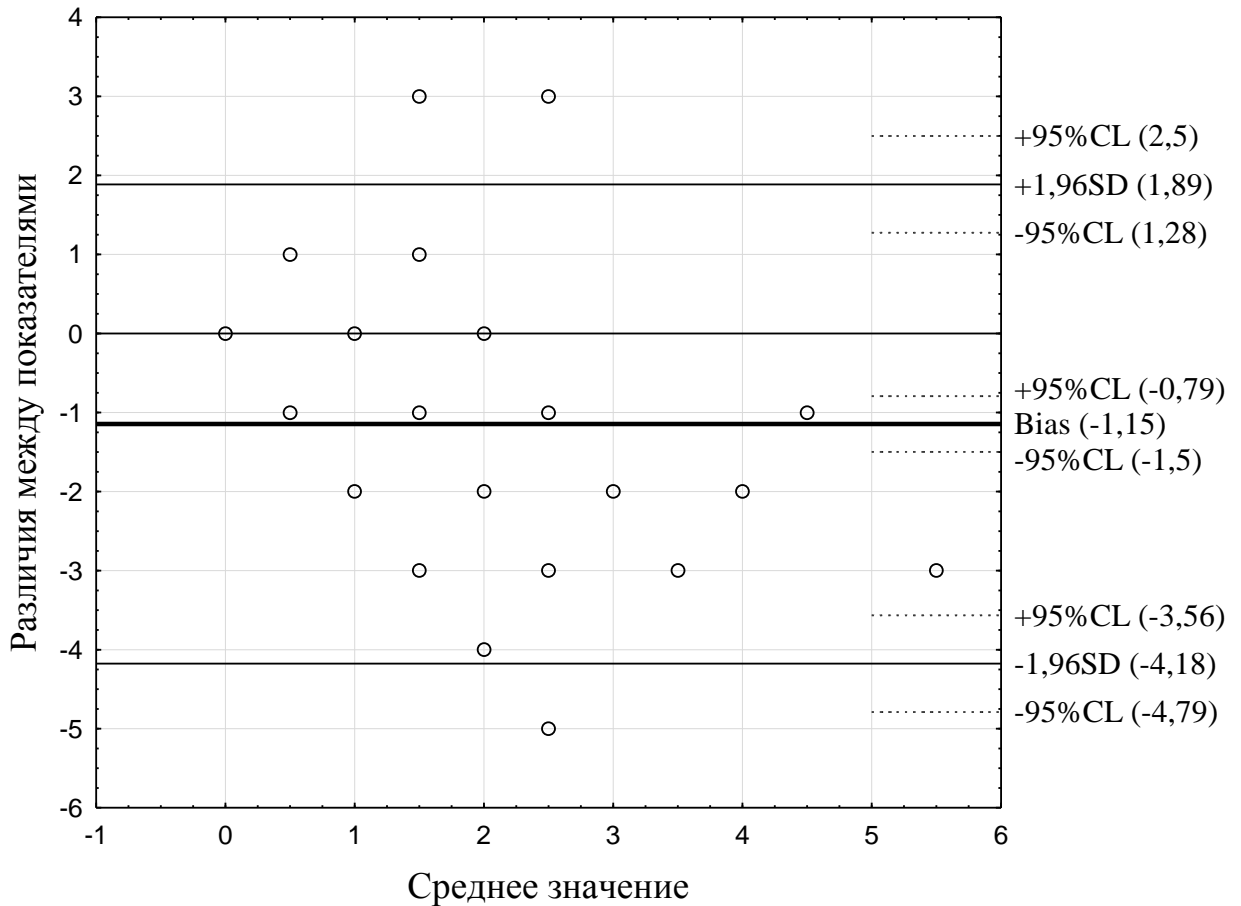


Рисунок 20 – Диаграмма сравнения результатов УЗ и рентгеновского методов определения количества суставов с эрозиями через 12 месяцев наблюдения (метод Блэнда – Альтмана)

В проведенном анализе наличие достоверной корреляционной связи между значениями количества суставов с эрозиями, оцененными двумя методами – с помощью УЗ и рентгенографии было наиболее высоким: $r = 0,39$; $p = 0,0005$ (Рисунок 21).

Среднее отклонение результатов УЗ в сравнении с рентгенографией составляло $-1,52$, диапазон от $-2,32$ до $-0,73$. Средний нижний 95%-й предел доверительного интервала для УЗ метода в сравнении с рентгенографией составил $-8,32$, диапазон от $-9,69$ до $-6,95$. Средний верхний 95%-й предел доверительного интервала для УЗ метода в сравнении с рентгенографией составил $+5,27$, диапазон от $3,89$ до $6,64$ (Рисунок 22).

Обнаружена зависимость разностей показателей от среднего их значения, коэффициент корреляции составил $r = -0,5$; $p = 0,000$. Однако 3% показателей не входили в интервал двух стандартных отклонений.

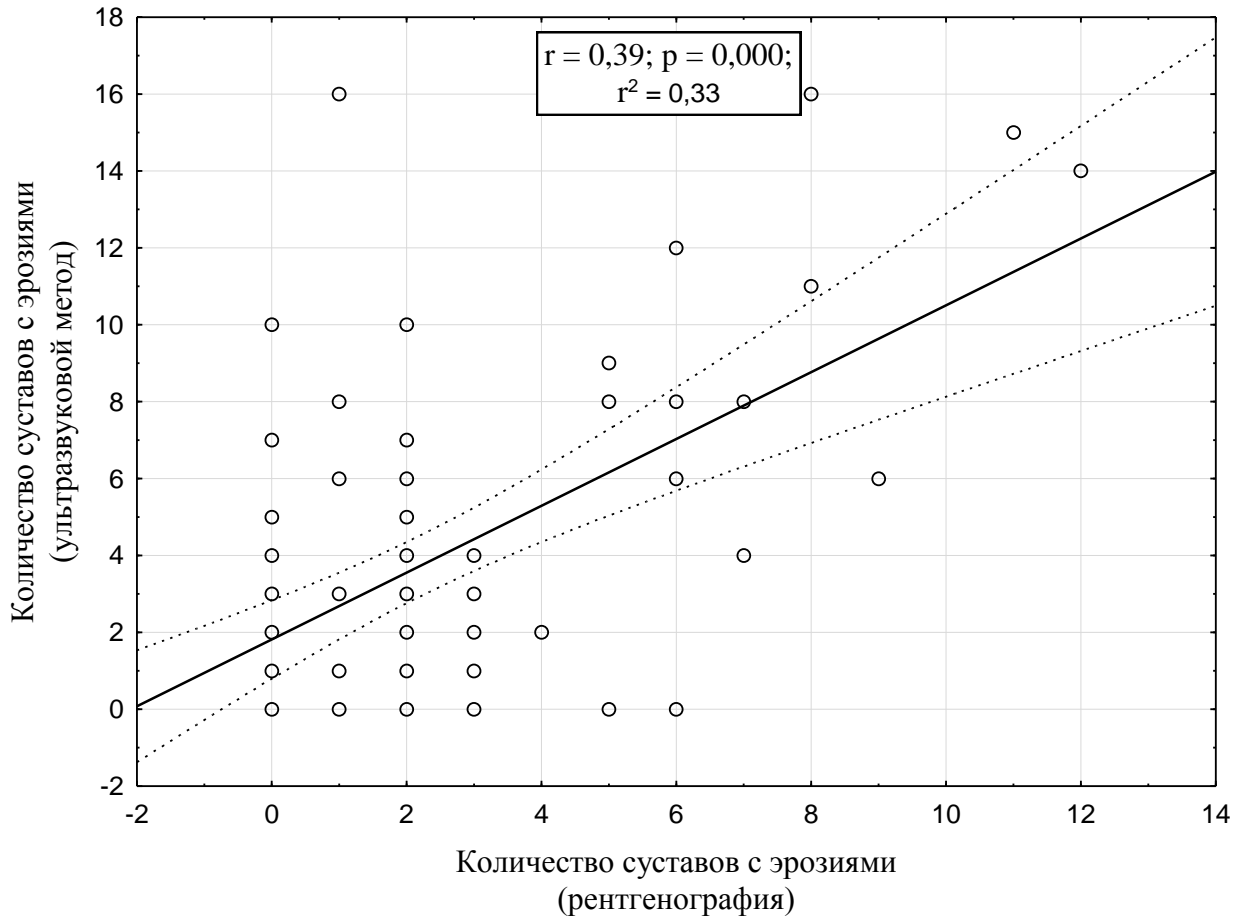


Рисунок 21 – Взаимосвязь количества суставов с эрозиями, выявленного УЗ методом и количества суставов с эрозиями, выявленного по данным рентгенографии, на момент окончания наблюдения

Таким образом, анализ Блэнда – Альтмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения деструктивных процессов при РА. Во-первых, средняя разность между измерениями равна $-1,52$, что говорит о наличии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило $3,47$, что сопоставимо по сравнению с самими значениями. В-третьих, выявлена зависимость разности измерений от среднего значения. Таким образом, измерения, полученные двумя способами, не согласуются друг с другом.

Таким образом, обнаружение эрозивных изменений суставов кистей и стоп при УЗ не является эквивалентом рентгенологического метода, поскольку допускает значительные отклонения от абсолютных значений.

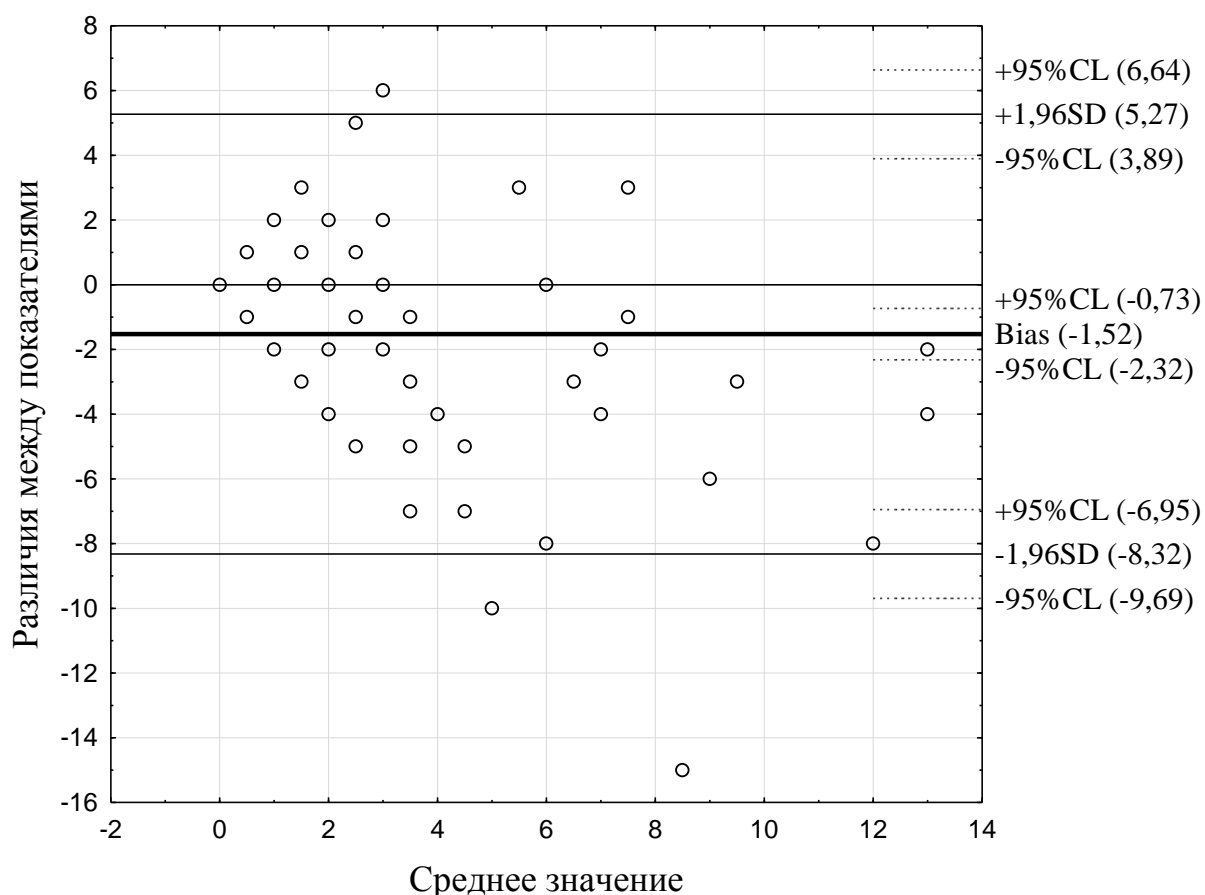


Рисунок 22 – Диаграмма сравнения результатов УЗ и рентгеновского методов определения количества суставов с эрозиями на момент окончания наблюдения (метод Блэнда – Альтмана)

3.3. Ультразвуковое исследование суставов кистей и стоп, как способ прогнозирования течения ревматоидного артрита

3.3.1. Комбинированный индекс прогнозирования течения ревматоидного артрита с помощью клинико-инструментальных и лабораторных показателей при годичном наблюдении

Общая клиническая характеристика пациентов, в том числе в зависимости от достижения конечной точки к году от начала терапии представлены в Таблицах 16 и 19. Нами были проанализированы возможные предикторы первичных конечных точек – достижение клинической ремиссии по SDAI и наличие впервые выявленных эрозивных изменений суставов за период наблюдения.

Для исключения факторов, вносящих возможные коррективы и влияющих на итоговый результат, был проведен корреляционный анализ для установления возможной взаимосвязи активности заболевания через год от начала терапии

(SDAI) и суммы эрозий по Шарпу (Рисунок 23), который этой ассоциации не обнаружил. Таким образом, сохранение активности по данным клинических индексов к году от начала терапии не влияло на наличие эрозивных изменений, обнаруживаемых к году наблюдения.

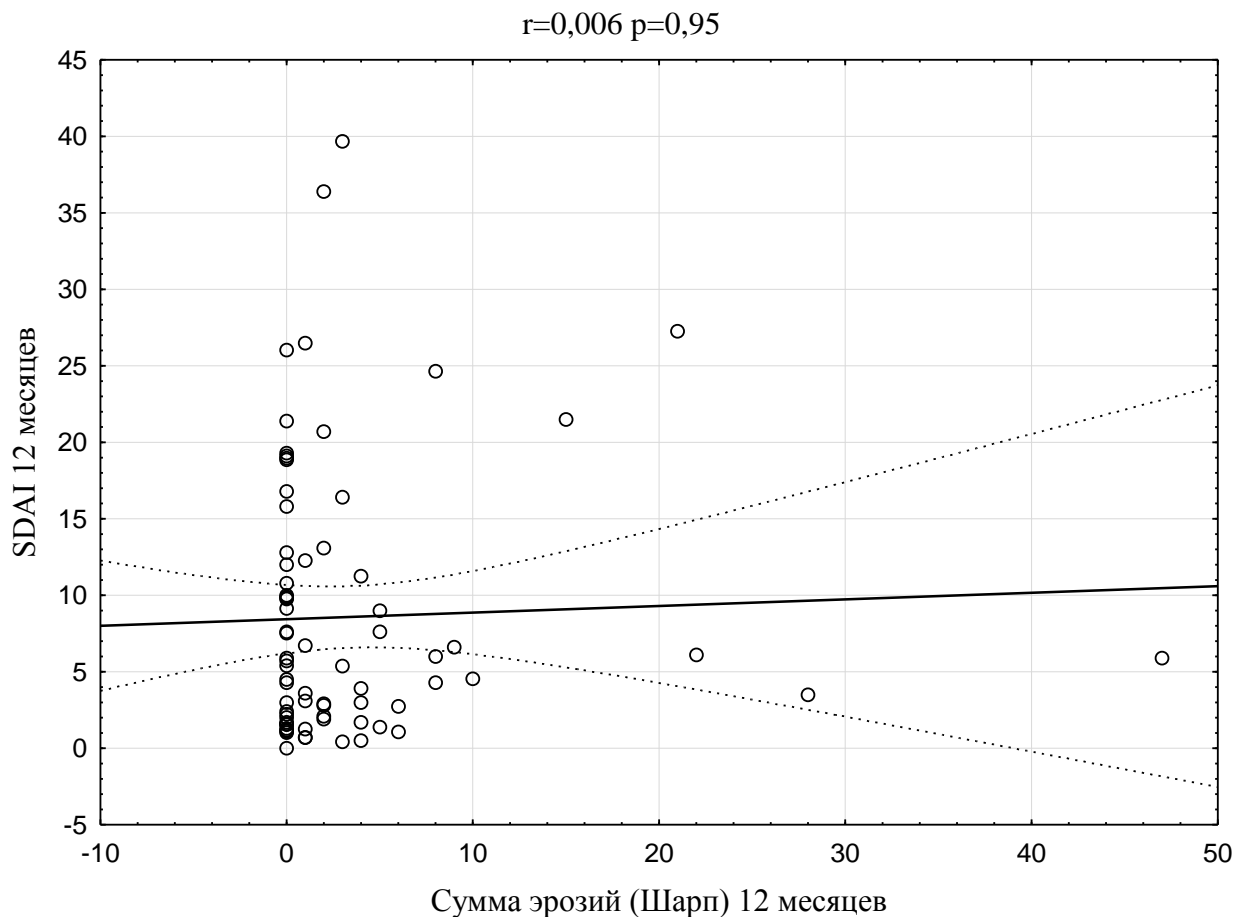


Рисунок 23 – Взаимосвязь активности по SDAI с суммой эрозий по Шарпу через год от начала терапии

Нами были проанализированы предикторы клинического ответа на 1 год от начала терапии. Как видно из Таблицы 27 к значимым предикторам в бинарной логистической регрессии с удовлетворительными значениями чувствительности и специфичности были ЧБС на 9-м месяце, СРБ на момент старта терапии, СШ на 9-м месяце от начала терапии. При применении многовариантной логистической регрессии, нами определены модели предикторов клинического ответа. Первая модель, включающая клинические (ЧБС через 9 месяцев от начала терапии), лабораторные (СОЭ на момент начала терапии), и УЗ (СШ через 9 месяцев от начала терапии) признаки представлена в Таблице 28.

Таблица 27 – Предикторы клинического ответа через год от начала терапии у пациентов с РА по SDAI

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст	1,0	0,97; 1,04	0,57	0	100
Развернутый /ранний	3,8	1,33; 11,01	0,007	82	45
АЦЦП+	0,2	0,04; 0,99	0,02	0	100
РФ+	0,12	0,015; 1,05	0,014	0	100
ЧБС 0	1,06	0,93; 1,19	0,04	47	76
ЧБС 3	1,015	0,87; 1,18	0,009	44	79
ЧБС 6	0,97	0,79; 1,19	0,017	32	81
ЧБС 9	1,38	0,90; 2,12	0,000	79	65
ЧПС 0	0,97	0,85; 1,11	0,33	0	100
ЧПС 3	1,15	0,98; 1,36	0,49	0	100
ЧПС 6	0,89	0,68; 1,16	0,12	0	100
ЧПС 9	0,71	0,43; 1,17	0,62	0	100
СОЭ 0	1,02	1,0; 1,04	0,02	47	84
СОЭ 3	1,03	1,0; 1,05	0,02	47	81
СОЭ 6	1,04	1,0; 1,09	0,007	50	79
СОЭ 9	1,02	0,99; 1,05	0,08	36	80
СРБ 0	1,04	1,01; 1,06	0,000	64	68
СРБ 3	1,06	0,99; 1,12	0,007	50	88
СРБ 6	1,05	0,99; 1,1	0,02	0	100
СРБ 9	1,03	0,99; 1,07	0,08	0	100
СШ 0	0,91	0,76; 1,09	0,03	24	86
СШ 3	1,09	0,88; 1,36	0,02	32	74
СШ 6	0,97	0,76; 1,24	0,04	40	76
СШ 9	1,21	0,91; 1,64	0,000	58	70
СШ 12	1,27	0,96; 1,66	0,00	53	75
ЭД 0	0,94	0,79; 1,12	0,4	0	100
ЭД 3	1,08	0,80; 1,46	0,34	0	100
ЭД 6	0,97	0,68; 1,37	0,16	0	100
ЭД 9	1,00	0,63; 1,62	0,06	0	100
ЭД 12	1,43	0,89; 2,29	0,03	71	57
КСЭ 0	1,00	0,51; 1,99	0,88	0	100
КСЭ 3	0,71	0,24; 2,13	0,95	0	100
КСЭ 6	1,66	0,49; 5,58	0,85	0	100
КСЭ 9	0,65	0,21; 1,99	0,86	0	100
КСЭ 12	1,3	0,61; 2,8	0,75	0	100

Таблица 28 – Прогностическая модель № 1 клинического ответа через год от начала терапии

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
ЧБС 9	1,87	1,26–2,76	0,001
СОЭ0	1,02	0,99–1,09	0,062
СШ 9	1,28	1,01–1,62	0,04
Характеристика модели			
Чувствительность	71%		
Специфичность	82%		
В-коэффициент	-2,67		

При включении в статистический анализ показателей ЭД была получена модель № 2, представленная в Таблице 29.

Таблица 29 – Прогностическая модель № 2 клинического ответа через год от начала терапии

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
ЧБС 9	2,01	1,36–2,98	0,0004
СОЭ0	1,03	1,00–1,05	0,027
ЭД 12	1,8	1,13–2,87	0,012
Характеристика модели			
Чувствительность	74%		
Специфичность	79%		
В-коэффициент	-2,26		

Рассчитано, что в модель может быть включен качественный показатель (наличие либо отсутствие) ЭД на 12-м месяце от начала терапии, однако качество модели и ее чувствительность и специфичность были сопоставимы. Модели, включавшие другие рассчитываемые показатели, имели неприемлемое качество и низкую чувствительность и специфичность, поэтому в данном разделе не представлены.

Нами были проанализированы предикторы развития эрозивных изменений на 1 год от начала терапии (Таблица 30).

Таблица 30 – Предикторы рентгенологического прогрессирования в течение 1 года у пациентов с РА

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	Чувстви- тельность, %	Специ- фичность, %	p
Возраст	1,02	0,96; 1,08	100	0	0,49
Развернутый/ранний	3,7	0,92; 14,98	100	0	0,058
АЦЦП+	4,92	1,00; 24,12	100	0	0,046
РФ+	8,05	0,95; 68,22	100	0	0,052
ЧБС 0	1,01	0,91; 1,12	100	0	0,8
ЧБС 3	1,19	1,05; 1,34	96	11	0,0042
ЧБС 6	1,13	1,02; 1,26	98	0	0,019
ЧБС 9	1,16	0,98; 1,38	98	0	0,09
ЧБС 12	1,22	1,013; 1,47	100	0	0,034
ЧПС 0	0,95	0,82; 1,09	100	0	0,46
ЧПС 3	1,14	1,007; 1,28	97	0	0,034
ЧПС 6	1,22	1,014; 1,47	100	0	0,032
ЧПС 9	1,18	0,91; 1,52	100	0	0,21
ЧПС 12	1,36	1,008; 1,82	100	10	0,041
СОЭ 0	1,01	0,98; 1,04	100	0	0,42
СОЭ 3	1,03	0,99; 1,06	100	0	0,058
СОЭ 6	1,04	1,0; 1,07	100	22	0,02
СОЭ 9	1,04	1,0; 1,07	100	0	0,02
СОЭ 12	1,04	1,0; 1,07	100	10	0,03
СРБ 0	1,01	0,99; 1,02	100	0	0,28
СРБ 3	1,03	1,0; 1,06	98	12	0,018
СРБ 6	1,04	1,0; 1,08	100	11	0,019
СРБ 9	1,02	0,97; 1,06	100	0	0,48
СРБ 12	1,03	0,96; 1,11	100	0	0,43
СШ 0	1,083	0,96; 1,22	100	0	0,17
СШ 3	1,09	0,94; 1,29	100	0	0,23
СШ 6	1,21	1,035; 1,42	100	20	0,015
СШ 9	1,19	0,98; 1,44	100	0	0,077
СШ 12	1,15	0,96; 1,39	100	0	0,12
ЭД 0	1,02	0,9; 1,16	100	0	0,71
ЭД 3	1,03	0,83; 1,28	100	0	0,76
ЭД 6	1,17	0,93; 1,47	100	0	0,18
ЭД 9	1,17	0,9; 1,52	100	0	0,23
ЭД 12	1,33	0,98; 1,8	98	0	0,057

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии значимым предиктором прогрессирования эрозивных изменений суста-

вов к 12-му месяцу терапии оказался счет СШ после 6 месяцев терапии (ОШ = 1,21; 95%-й ДИ: 1,035–1,42; $p = 0,015$) и показатель количества суставов с эрозиями на 3 месяце наблюдения (ОШ = 1,67, ДИ: 1,015–2,74; $p = 0,04$), на 6 месяце (ОШ = 1,58, 95%-й ДИ: 1,031–2,421; $p = 0,033$). В то же время счет ЭД на 6-м месяце терапии не позволял прогнозировать развитие эрозивных изменений.

Как видно из Таблицы 30 исходные показатели ЭД и СШ не имели достоверной прогностической ценности. Как было отмечено ранее, не было обнаружено значимых взаимосвязей УЗ признаков эрозивных изменений и рентгенологических исходов на 1-м году наблюдения (Таблица 31), несмотря на имеющуюся тенденцию к нарастанию количества суставов с эрозиями на 3 и 6 месяце наблюдения.

Таблица 31 – Предикторы рентгенологического прогрессирования в течение 1-го года у пациентов с РА

Параметр	ОШ	ДИ 95%-й	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
КСЭ 0	1,65	0,98; 2,78	100	0	0,056
КСЭ 3	1,67	1,015; 2,74	100	10	0,04
Нарастание КСЭ 3-0	1,28	0,607; 2,71	100	0	0,51
Нарастание КСЭ 3-0(+/-)	0,91	0,169; 4,92	100	0	0,91
КСЭ 6	1,58	1,031; 2,421	98	10	0,033
Нарастание КСЭ 6-0	1,44	0,76; 2,74	100	0	0,25
Нарастание КСЭ 6-0(+/-)	2,46	0,617; 9,798	100	0	0,19
КСЭ 9	1,47	0,98; 2,19	98	0	0,06
Нарастание КСЭ 9-0	1,38	0,753; 2,545	100	0	0,27
Нарастание КСЭ 9-0(+/-)	1,69	0,428; 6,759	100	0	0,44
КСЭ 12	1,47	0,99; 2,18	100	0	0,048
Нарастание КСЭ 12-0	1,35	0,809; 2,265	100	0	0,24
Нарастание КСЭ 12-0(+/-)	2,26	0,525; 9,757	100	0	0,23

Тем не менее, при помощи многовариантной логистической регрессии созданы две прогностические модели для определения вероятности рентгенологического прогрессирования к году наблюдения.

Первая модель с двумя клиническими и одной УЗ переменной для выявления пациентов с возможным рентгенологическим прогрессированием (Таблица 32). Со-

хранение повышенного СОЭ на 12-м месяце наблюдения обуславливало увеличение шанса выявления эрозий к году в 1,06 раз, ЧБС 3– в 1,24, ЭД 12 – в 1,83. Данная модель продемонстрировала 98% чувствительность и 67% специфичность (Таблица 32).

Таблица 32 – Прогностическая модель № 1 выявления эрозивных изменений к году наблюдения

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
ЧБС 3	1,24	1,06–1,45	0,007
СОЭ 12	1,06	1,009–1,10	0,016
ЭД 12	1,83	1,18–2,85	0,006
Характеристика модели			
Чувствительность	98%		
Специфичность	67%		
В-коэффициент	-6,28		

Также мы создали еще одну модель с двумя клиническими и одной 3 переменной для выявления пациентов с возможным рентгенологическим прогрессированием (Таблица 33). Сохранение повышенного СОЭ на 9 месяце наблюдения обуславливало увеличение шанса выявления эрозий к году в 1,04 раз; ЧБС 3 месяца – в 1,25; ЭД на 12-м месяце – в 1,63. Данная модель продемонстрировала 96% чувствительность и 63% специфичность (Таблица 33).

Таблица 33 – Прогностическая модель № 2 выявления эрозивных изменений к году наблюдения

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
ЧБС 3	1,25	1,07–1,47	0,004
СОЭ 9	1,04	1,00–1,09	0,028
ЭД 12	1,63	1,07–2,46	0,019
Характеристика модели			
Чувствительность	96%		
Специфичность	63%		
В-коэффициент	-6,49		

Таким образом, обнаружена связь между анализируемыми показателями и двумя конечными точками через год от начала наблюдения.

К независимым предикторам ответа на терапию относятся клинические (ЧБС через 9 месяцев от начала терапии), лабораторные (СОЭ на момент начала терапии), и УЗ (СШ через 9 месяцев от начала терапии и ЭД через год от начала терапии) признаки. К независимым предикторам прогрессирования РА (эрозии) относятся клинические (ЧБС через 3 месяца от начала терапии), лабораторные (СОЭ через 9 месяцев от начала терапии) и УЗ признаки (ЭД через год от начала терапии), что соотносится с результатами, представленными выше и подтверждает значение воспаления, выявляемого при ЭД по данным УЗ.

3.3.2. Комбинированный индекс прогнозирования течения ревматоидного артрита с помощью клинико-инструментальных и лабораторных показателей при четырехлетнем наблюдении

Общая клиническая характеристика пациентов, в том числе в зависимости от достижения конечной точки к году от начала терапии представлены в Таблицах 16, 34 и Рисунке 10. Нами были проанализирована клиническая, лабораторная и УЗ динамика в зависимости от достижения ремиссии к моменту окончания исследования по всем комбинированным индексам активности.

Таблица 34 – Клинико-иммунологические различия в группах больных, в зависимости от активности по данным индексов к 4-му году наблюдения. Ме [25; 75 перцентиль]

	DAS28 > 2,6, n = 67	DAS28 < 2,6, n = 18	p	SDAI > 3,3, n = 68	SDAI ≤ 3,3, n = 17	p	CDAI > 2,8, n = 70	CDAI ≤ 2,8, n = 15	p
До терапии									
СШ	7,0 [4,0; 9,0]	6,0 [5,0; 9,0]	0,7	7,0 [4,0; 9,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,39	6,5 [4,0; 9,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,7
ЭД	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [0,0; 7,0]	0,55	2,5 [1,0; 5,5]	2,0 [0,0; 6,0]	0,4	2,5 [1,0; 6,0]	2,0 [0,0; 6,0]	0,36
DAS28	5,7 [4,8; 6,5]	5,12 [4,41; 5,88]	0,11	5,72 [4,73; 6,47]	5,24 [4,8; 5,6]	0,35	5,68 [4,79; 6,44]	5,2 [4,73; 5,88]	0,35
SDAI	29,8 [20,75; 42,73]	25,48 [18,3; 35,4]	0,13	29,65 [20,41; 42,22]	28,46 [19,13; 35,4]	0,43	29,65 [20,2; 42,04]	28,46 [19,13; 35,4]	0,45
CDAI	28,0 [20,2; 40,0]	22,25 [15,5; 32,0]	0,09	27,5 [19,75; 38,75]	24,5 [17,0; 34,0]	0,39	27,5 [19,5; 39,0]	24,5 [17,0; 34,0]	0,39
СОЭ, мм/ч	35,0 [9,0; 50,0]	30,0 [10,0; 55,0]	0,87	35,0 [9,5; 50,5]	35,0 [13,0; 50,0]	0,74	35,0 [9,0; 51,0]	35,0 [13,0; 50,0]	0,76

Продолжение таблицы 34

	DAS28 > 2,6, n = 67	DAS28 < 2,6, n = 18	p	SDAI > 3,3, n = 68	SDAI ≤ 3,3, n = 17	p	CDAI > 2,8, n = 70	CDAI ≤ 2,8, n = 15	p
СРБ, мг/л	13,5 [4,5; 40,8]	13,95 [0,0; 28,8]	0,39	11,35 [1,55; 40,9]	21,0 [3,8; 28,8]	0,89	11,35 [1,3; 40,8]	21,0 [3,8; 32,8]	0,93
ЧБС	10,0 [6,0; 16,0]	6,5 [4,0; 12,0]	0,07	10,0 [6,0; 16,0]	8,0 [6,0; 12,0]	0,37	10,0 [6,0; 16,0]	8 [6,0; 12,0]	0,34
ЧПС	8,0 [5,0; 13,0]	7,0 [5,0; 10,0]	0,27	8,5 [5,0; 12,0]	6,0 [5,0; 10,0]	0,28	8,5 [5,0; 12,0]	6,0 [5,0; 12,0]	0,45
Счет эрозий (Шарп)	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,37	1,0 [0,0; 3,5]	0,0 [0,0; 2,0]	0,16	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,13
12 месяцев									
СШ	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,03	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 5,0]	0,06	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 5,0]	0,22
ЭД	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,43	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,88	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,78
DAS28	2,71 [1,95; 4,13]	2,74 [2,14; 3,2]	0,49	2,7 [2,01; 4,19]	2,88 [2,1; 3,01]	0,3	2,67 [1,95; 4,16]	2,88 [2,36; 3,2]	0,7
SDAI	5,9 [2,15; 15,81]	2,85 [1,57; 7,52]	0,08	5,95 [2,12; 16,11]	2,9 [1,7; 5,71]	0,07	5,9 [2,02; 15,81]	4,3 [1,7; 7,52]	0,3
CDAI	4,9 [1,7; 15,0]	2,25 [1,0; 7,2]	0,09	4,45 [1,65; 15,25]	2,5 [1,5; 5,0]	0,11	4,0 [1,6; 15,0]	4,0 [1,5; 7,2]	0,39
СОЭ, мм/ч	12,0 [4,5; 29,5]	12,0 [6,0; 18,0]	0,99	12,0 [4,0; 28,0]	12,0 [6,0; 26,0]	0,74	12,0 [4,0; 28,0]	12,0 [6,0; 34,0]	0,62
СРБ, мг/л	2,55 [0,2; 8,35]	2,95 [1,0; 4,3]	0,86	2,5 [0,2; 6,7]	3,1 [1,7; 7,1]	0,52	2,5 [0,2; 6,7]	3,2 [1,7; 7,4]	0,39
ЧБС	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,13	1,5 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,09	1,0 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,24
ЧПС	1,0 [0; 2,0]	0,5 [0; 2,0]	0,81	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,59	0,5 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,95
Счет эрозий (Шарп)	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,21	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,23	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,21
Окончание исследования									
СШ	2,0 [0,0; 3,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,054	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,054	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,054
ЭД	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,11	0,5 [0,0; 1,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,11	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,11
DAS28	4,12 [3,3; 5,12]	2,09 [1,95; 2,28]	0,000	3,98 [3,22; 5,09]	2,28 [2,01; 2,51]	0,000	3,85 [3,2; 5,09]	2,28 [1,95; 2,51]	0,000
SDAI	14,23 [8,62; 25,95]	2,69 [1,55; 3,73]	0,000	14,39 [8,83; 25,6]	2,69 [1,55; 2,87]	0,000	14,06 [8,3; 25,25]	2,26 [1,43; 2,87]	0,000
CDAI	13,8 [8,4; 24,3]	2,4 [1,0; 3,4]	0,000	14,1 [8,45; 24,5]	2,1 [1,0; 2,6]	0,000	13,75 [7,9; 24,3]	2,1 [1,0; 2,4]	0,000
СОЭ, мм/ч	25,0 [14,0; 38,0]	13,0 [10,0; 20,0]	0,002	22,0 [12,0; 36,0]	18,0 [12,0; 22,0]	0,29	22,0 [12,0; 36,0]	18,0 [10,0; 28,0]	0,4
СРБ, мг/л	4,3 [1,4; 9,4]	1,6 [1,0; 3,0]	0,009	3,95 [1,45; 9,25]	1,6 [1,0; 4,3]	0,01	3,75 [1,4; 9,1]	1,6 [1,0; 4,7]	0,07
ЧБС	4,0 [2,0; 8,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,000	4,0 [2,0; 8,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,000	4,0 [2,0; 8,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,000
ЧПС	2,0 [0; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,000	1,0 [0,0; 4,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,001	1,0 [0; 4,0]	0 [0; 0,0]	0,000
Счет эрозий (Шарп)	3,0 [0,0; 7,0]	0,5 [0,0; 2,0]	0,03	2,5 [0,5; 6,5]	0,0 [0,0; 3,0]	0,06	2,5 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,07

Таблица 35 – Предикторы клинического ответа на момент окончания исследования у пациентов с РА

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	р	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст	1,05	1,0; 1,09	0,028	0	100
Развернутый/ранний	2,89	0,74; 11,2	0,94	0	100
АЦЦП+	0,62	0,12; 3,16	0,54	0	100
РФ+	не определяется		0,02	0	100
ЧБС 0	0,99	0,89; 1,11	0,39	0	100
ЧБС 3	1,023	0,89; 1,17	0,11	0	100
ЧБС 6	1,33	1,0; 1,76	0,001	0	100
ЧБС 9	0,79	0,54; 1,13	0,25	0	100
ЧБС 12	1,4	0,94; 2,12	0,01	0	100
ЧПС 0	1,024	0,9; 1,16	0,33	0	100
ЧПС 3	1,022	0,88; 1,18	0,49	0	100
ЧПС 6	1,27	0,93; 1,74	0,12	0	100
ЧПС 9	0,72	0,49; 1,06	0,62	0	100
ЧПС 12	1,37	0,84; 2,24	0,22	0	100
СОЭ 0	0,99	0,97; 1,01	0,6	0	100
СОЭ 3	1,0	0,98; 1,03	0,6	0	100
СОЭ 6	1,0	0,98; 1,04	0,7	0	100
СОЭ 9	1,02	0,98; 1,05	0,3	0	100
СОЭ 12	1,0	0,97; 1,03	0,97	0	100
СРБ 0	1,0	0,99; 1,03	0,5	0	100
СРБ 3	1,03	0,97; 1,09	0,2	0	100
СРБ 6	1,07	0,96; 1,2	0,04	0	100
СРБ 9	1,04	0,96; 1,13	0,12	0	100
СРБ 12	1,02	0,94; 1,1	0,5	0	100
СШ 0	0,88	0,71; 1,08	0,5	0	100
СШ 3	1,33	0,98; 1,79	0,02	0	100
СШ 6	1,07	0,8; 1,42	0,06	0	100
СШ 9	0,85	0,65; 1,11	0,31	0	100
СШ 12	1,3	0,95; 1,78	0,07	0	100
ЭД 0	0,98	0,81; 1,19	0,98	0	100
ЭД 3	1,17	0,79; 1,72	0,84	0	100
ЭД 6	0,81	0,56; 1,19	0,42	0	100
ЭД 9	0,82	0,49; 1,34	0,62	0	100
ЭД 12	1,31	0,78; 2,22	0,87	0	100
КСЭ 0	1,41	0,59; 3,32	0,17	0	100
КСЭ 3	0,65	0,14; 3,02	0,22	0	100
КСЭ 6	1,25	0,22; 7,09	0,19	0	100
КСЭ 9	1,15	0,28; 4,75	0,13	0	100
КСЭ 12	1,1	0,48; 2,52	0,74	0	100

Как видно из Таблицы 35, группы не различались на момент начала исследования и через год от начала терапии, когда для достижения ремиссии использовалась стратегия до достижения цели. Только при делении на группы по индексу DAS28, через год от начала терапии имелась достоверная прямая связь с УЗ-активностью воспаления по СШ.

Необходимо отметить, что среди 17 пациентов с ремиссией на момент окончания исследования лишь у 3 (18%) имелось рентгенологическое прогрессирование, в то время как в группе с сохраняющейся активностью его частота составила 44% (у 30 больных), эти различия приближались к достоверным ($p = 0,058$). В связи с этим, для изучения факторов, возможно влияющих на итоговый результат, был проведен корреляционный анализ для установления взаимосвязи активности заболевания на момент окончания исследования (SDAI) и суммы эрозий по Шарпу (Рисунок 24) для установления взаимосвязи активности заболевания на момент окончания исследования (SDAI) и суммы эрозий по Шарпу (Рисунок 24).

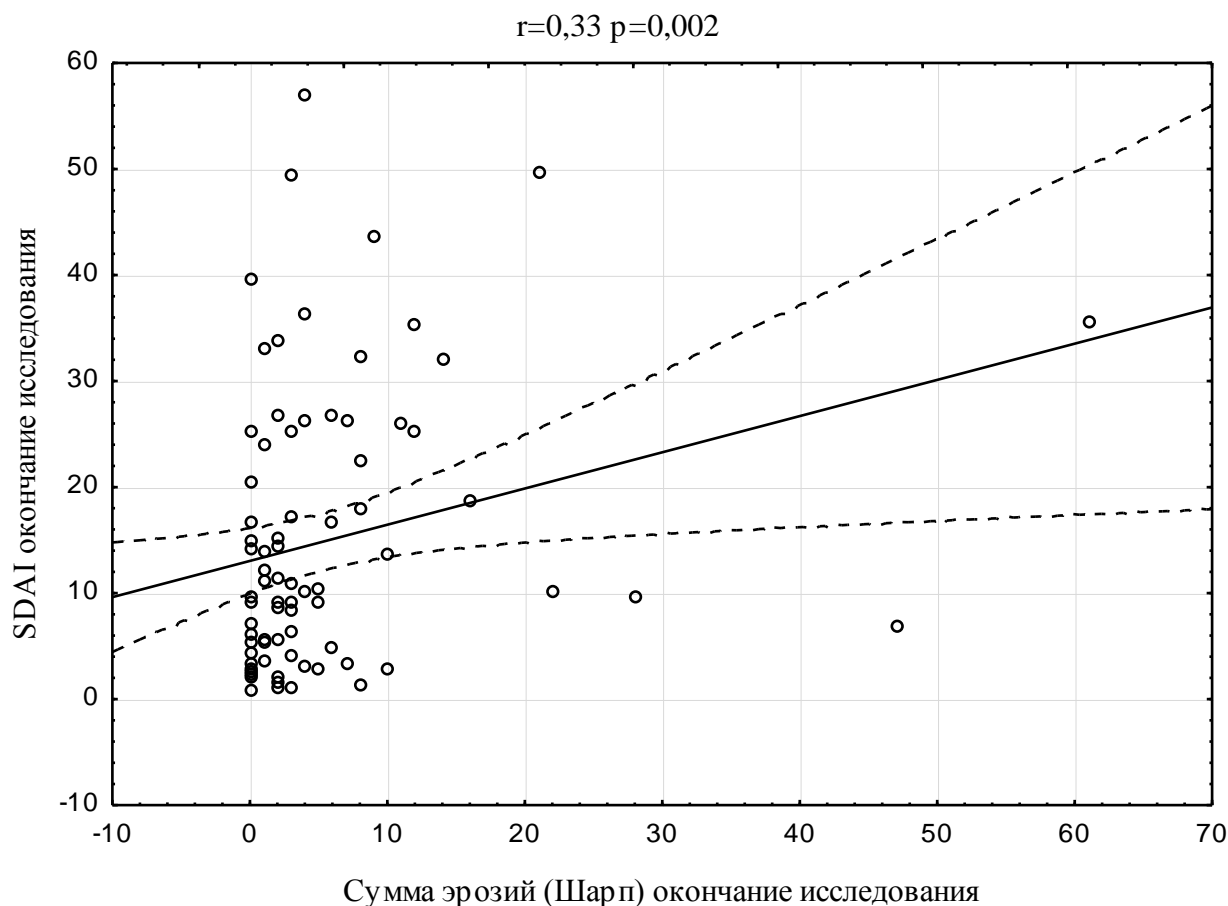


Рисунок 24 – Взаимосвязь активности по SDAI с суммой эрозий по Шарпу на момент окончания исследования

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии (Таблица 365) не было выявлено значимых предикторов клинического ответа к моменту окончания исследования, однако имелась тенденция к возможному влиянию на исход у следующих показателей ЧБС на 6-м месяце, ЧБС на 12-м месяце, СРБ на 6-м месяце и СШ на 3-ммесяцах наблюдения. Проведенный многофакторный анализ не привел к созданию прогностической модели.

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии (Таблицы 36 и 37) значимым предиктором прогрессирования эрозивных изменений суставов к моменту окончания исследования оказались следующие признаки: стадия заболевания (ОШ = 2,82; 95%-й ДИ: 1,099–7,252; $p = 0,029$), ЧБС 3 мес. от начала терапии (ОШ = 1,085, 95%-й ДИ: 1,00–1,18; $p = 0,046$), ЧПС 3 мес. от начала терапии (ОШ = 1,11, 95%-й ДИ: 1,003–1,23; $p = 0,031$), СОЭ 6 месю от начала терапии (ОШ = 1,03, 95%-й ДИ: 1,00–1,05; $p = 0,018$), и показатель нарастания количества суставов с эрозиями на 6-м и 9-м месяцах наблюдения (ОШ = 2,7, ДИ: 1,07–6,75; $p = 0,03$ и ОШ = 2,6, ДИ: 1,045–6,593; $p = 0,04$ соответственно).

Исходные показатели ЭД и СШ не имели достоверной прогностической ценности. Однако данный анализ проводился без учета активности на момент окончания исследования из-за его невозможности.

Таблица 36 – Предикторы рентгенологического прогрессирования на момент окончания исследования у пациентов с РА

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	p	Чувствительность,%	Специфичность,%
Возраст	1,0	0,97; 1,04	0,56	100	0
Развернутый/ранний	2,82	1,099; 7,252	0,029	75	48
АЦЦП+	4,65	0,95; 22,85	0,053	100	0
РФ+	3,24	0,64; 16,46	0,15	100	0
ЧБС 0	0,99	0,92; 1,06	0,67	100	0
ЧБС 3	1,085	1,00; 1,18	0,046	88	16
ЧБС 6	1,01	0,93; 1,1	0,71	100	0
ЧБС 9	1,06	0,93; 1,22	0,09	96	4

Продолжение таблицы 36

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	p	Чувстви- тельность,%	Специ- фичность,%
ЧБС 12	1,09	0,95; 1,25	0,22	92	18
ЧПС 0	0,99	0,91; 1,08	0,9	100	0
ЧПС 3	1,11	1,003; 1,23	0,031	88	19
ЧПС 6	1,07	0,93; 1,23	0,35	96	7
ЧПС 9	1,05	0,84; 1,29	0,67	98	0
ЧПС 12	1,06	0,84; 1,33	0,6	98	0
СОЭ 0	1,01	0,99; 1,027	0,36	100	3
СОЭ 3	1,03	1,01; 1,05	0,04	88	23
СОЭ 6	1,03	1,00; 1,05	0,018	90	25
СОЭ 9	1,04	1,01; 1,07	0,001	88	33
СОЭ 12	1,02	0,99; 1,04	0,15	90	18
СРБ 0	1,0	0,99; 1,02	0,63	100	3
СРБ 3	1,02	0,99; 1,04	0,06	96	10
СРБ 6	1,03	0,99; 1,06	0,03	94	16
СРБ 9	1,00	0,98; 1,03	0,66	100	3
СРБ 12	1,02	0,96; 1,08	0,47	96	3
СШ 0	1,03	0,94; 1,13	0,45	98	3
СШ 3	1,06	0,94; 1,19	0,32	100	0
СШ 6	1,04	0,92; 1,16	0,55	100	0
СШ 9	1,01	0,88; 1,17	0,8	100	0
СШ 12	1,00	0,88; 1,15	0,91	100	0
ЭД 0	0,97	0,88; 1,07	0,52	100	0
ЭД 3	0,96	0,82; 1,13	0,61	100	0
ЭД 6	1,09	0,91; 1,32	0,34	98	7
ЭД 9	1,00	0,81; 1,24	0,97	100	0
ЭД 12	0,97	0,77; 1,22	0,8	100	0

Таблица 37 – Предикторы рентгенологического прогрессирования на момент окончания исследования у пациентов с РА

Параметр	ОШ	ДИ 95%-й	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
КСЭ 0	1,103	0,76; 1,6	100	0	0,6
КСЭ 3	1,16	0,832; 1,637	100	6	0,37
Нарастание КСЭ 3-0	1,18	0,664; 2,093	98	0	0,57
Нарастание КСЭ 3-0 (+/-)	1,4	0,479; 4,09	100	0	0,53
КСЭ 6	1,187	0,87; 1,61	98	6	0,26
Нарастание КСЭ 6-0	1,33	0,806; 2,193	96	3	0,26
Нарастание КСЭ 6-0 (+/-)	2,7	1,07; 6,75	69	55	0,03
КСЭ 9	1,12	0,84; 1,49	98	3	0,42
Нарастание КСЭ 9-0	1,24	0,788; 1,96	92	3	0,34
Нарастание КСЭ 9-0 (+/-)	2,6	1,045; 6,593	60	63	0,04
КСЭ 12	1,11	0,846; 1,449	98	0	0,45
Нарастание КСЭ 12-0	1,14	0,773; 1,675	100	3	0,51
Нарастание КСЭ 12-0 (+/-)	2,25	0,894; 5,66	100	0	0,08

Поэтому предпринята попытка расчета предикторного значения одного из показателей с учетом достижения конечной точки по SDAI. С этой целью были выбраны показатели УЗ выявления эрозий – нарастание количества суставов с эрозиями на период от 0 до 6 месяца и от 0 до 9 месяца (Таблица 38), поскольку этот показатель не вошел ни в одну из выше представленных прогностических моделей. Как видно из Таблицы 39 при учете достижения ремиссии по SDAI произошло снижение влияния нарастания количества суставов с эрозиями по данным УЗ на 6-м месяце наблюдения с 2,7 (ДИ: 1,07–6,75) до 1,53 (ДИ: 0,76–3,05), и на 9-м месяце с 2,6 (ДИ: 1,045–6,593) до 1,92 (ДИ: 0,94–3,93), достоверность при этом снизилась. Учитывая данные Таблицы 23, где были выявлены различия в группах пациентов с ранней и развернутой формой РА, нами проведен анализ влияния в группе с ранним РА. Отмечается нарастание достоверности результатов при оценке влияния нарастания количества суставов с эрозиями по данным УЗ на 6-м месяце наблюдения при ОШ = 2,51 (ДИ:

0,94–6,7) и нарастания количества суставов с эрозиями по данным УЗ на 9-м месяце наблюдения при ОШ = 2,61 (ДИ: 0,94–7,23).

Таблица 38 – Влияние нарастания количества суставов с эрозиями на рентгенологическое прогрессирование с учетом активности по SDAI на момент окончания исследования.

КСЭ (учитывая активность)	ОШ	95%-й ДИ	p	R ²
Нарастание КСЭ 6-0 (+/-)	1,53	0,76; 3,05	0,23	0,13
Нарастание КСЭ 6-0 (+/-) (ранний РА)	2,51	0,94; 6,7	0,06	0,30
Нарастание КСЭ 9-0 (+/-)	1,92	0,94; 3,93	0,07	0,18
Нарастание КСЭ 9-0 (+/-) (ранний РА)	2,61	0,94; 7,23	0,06	0,31

Для создания комбинированной клинико-лабораторно-ультразвуковой прогностической модели рентгенологического прогрессирования на момент окончания исследования нами был проведен пошаговый анализ переменных изучаемых нами (аналогичных представленным в таблицах по бинарным моделям) при помощи регрессии Кокса. В процессе формирования модели из пошагового анализа исключались незначимые показатели, а также оказывавшие взаимное влияние (Таблицы 36, 37). Были сформированы две приемлемые модели, включающие следующие показатели: ЧБС 9, СОЭ 3, СОЭ 6, ЭД 0, ЭД 6 и нарастание количества суставов с эрозиями к 6-му месяцу. Взаимное влияние между показателями, входившими в каждую из моделей, не выявлялось (Таблица 39).

Таблица 39 – Корреляционная матрица показателей, входящих в прогностические модели

	ЧБС 9	СОЭ 3	СОЭ 6	ЭД 0 акт	ЭД 6 акт	Нарастание КСЭ 6-0
ЧБС 9		0,15 p = 0,16	0,22 p = 0,05	-0,015 p = 0,89	-0,047 p = 0,68	-0,12 p = 0,29
СОЭ 3	0,15 p = 0,16		0,74 p = 0,000	0,17 p = 0,12	0,099 p = 0,38	-0,048 p = 0,67
СОЭ 6	0,22 p = 0,05	0,74 p = 0,000		0,16 p = 0,16	0,19 p = 0,099	-0,12 p = 0,27
ЭД 0 акт	-0,015 p = 0,89	0,17 p = 0,12	0,16 p = 0,16		0,20 p = 0,068	-0,13 p = 0,23
ЭД 6 акт	-0,047 p = 0,68	0,099 p = 0,38	0,19 p = 0,099	0,20 p = 0,068		-0,075 p = 0,49
Нарастание КСЭ 6-0	-0,12 p = 0,29	-0,048 p = 0,67	-0,12 p = 0,27	-0,13 p = 0,23	-0,075 p = 0,49	

Первая прогностическая модель включает 2 клинических и 1 инструментальную переменную для выявления пациентов с возможным рентгенологическим прогрессированием (Таблица 40). ЧБС на 9-м месяце наблюдения обуславливал увеличение шанса выявления эрозий в 1,14 раз, сохранение повышенного СОЭ на 6 месяце наблюдения – в 1,04, и наличие активности по данным ЭД на начале наблюдения – в 3,68 раз. Данная модель продемонстрировала приемлемую значимость: $R^2 = 0,60$.

Таблица 40 – Прогностическая модель № 1 выявления эрозивных изменений к моменту окончания исследования общая

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
ЧБС 9 месяцев	1,14	0,98–1,35	0,08
СОЭ6 месяцев	1,04	1,02–1,07	0,001
ЭД активность на момент начала наблюдения	3,68	1,03–13,15	0,045
Характеристика модели			
R^2	60%		

При проведении регрессионного анализа в группе с ранним РА были выявлены независимые предикторы исходов РА (Таблица 41). Так, сохранение повышенного СОЭ на 3-м месяце наблюдения обуславливало увеличение шанса выявления эрозий в 1,03 раз, сохранение активности по данным ЭД на 6-м месяце наблюдения – в 4,32 раза и нарастание количества суставов с эрозиями на 6-м месяце наблюдения увеличивало риск в 3,15 раза. Данная модель продемонстрировала приемлемую значимость: $R^2 = 0,69$.

Таблица 41 – Прогностическая модель № 2 выявления эрозивных изменений к моменту окончания исследования в группе с ранним РА

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
СОЭ3 месяца	1,03	1,0–1,05	0,004
ЭД активность на 6-м месяце	4,32	1,44–12,93	0,009
Нарастание КСЭ 6-0 (+/-)	3,15	1,08–9,2	0,035
Характеристика модели			
R^2	69%		

Ниже представлены клинические примеры использования данных моделей в клинической практике.

У больной А. 61 год, с впервые установленным диагнозом ревматоидного артрита, давностью заболевания 3 месяца при клиническом и лабораторном обследовании выявлено: ЧБС = 18; ЧПС = 15; СОЭ 91 мм/ч; СРБ 130 мг/дл. Пациентке проведен УЗ суставов кистей и стоп (7 суставных зон), при котором было выявлено наличие ЭД-сигнала, что говорит об активности заболевания, однако УЗ признаков эрозий выявлено не было. При рентгенологической оценке суставов кистей и стоп были выявлены эрозии. Через 6 месяцев от начала терапии отмечалась положительная динамика: ЧБС = 0; ЧПС = 0; СОЭ 68 мм/ч; СРБ 6 мг/дл. При динамической ультразвуковой оценке тех же суставных зон через 6 месяцев определялась УЗ-активность и было выявлено нарастание эрозивных изменений.

Используя полученную модель была построена «кривая выживаемости» риска эрозивных изменений в течение 4-летнего периода. Риск прогрессирования составил 100% (Рисунок 25).

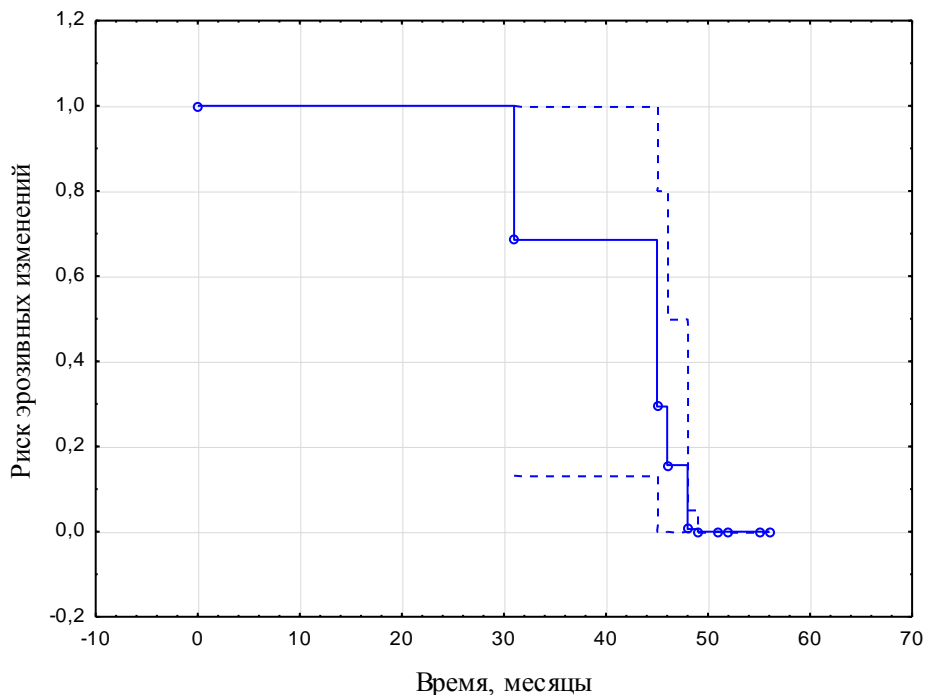


Рисунок 25 – «Кривая выживаемости» риска эрозивных изменений в течение 4 летнего периода

Через 4 года наблюдения отмечалось нарастание деструкции по данным рентгенограмм кистей и стоп. Наличие нарастания эрозий и УЗ-активности за пе-

риод наблюдения 6 месяцев следует расценивать как высокую вероятность нарастания эрозивных изменений, которые и была подтверждена данными рентгенографии через 4 года.

У больной А. 42 года, с впервые установленным диагнозом ревматоидного артрита, давностью заболевания 10 месяцев при клиническом и лабораторном обследовании выявлено: ЧБС = 3; ЧПС = 3; СОЭ 13 мм/ч; СРБ 17,3 мг/дл. Пациентке проведен УЗ суставов кистей и стоп (7 суставных зон), при котором не было выявлено ЭД-сигнала, что говорит об низкой активности заболевания, и УЗ признаков эрозий. При рентгенологической оценке суставов кистей и стоп эрозий также не было выявлено. Через 6 месяцев от начала терапии отмечалась положительная динамика: ЧБС = 0; ЧПС = 1; СОЭ 12 мм/ч; СРБ 0,4 мг/дл. При динамической ультразвуковой оценке тех же суставных зон через 6 месяцев не определялась УЗ-активность и не было выявлено нарастания эрозивных изменений.

Используя полученную модель была построена «кривая выживаемости» риска эрозивных изменений в течение 4-летнего периода. Риск прогрессирования составил 20% (Рисунок 26).

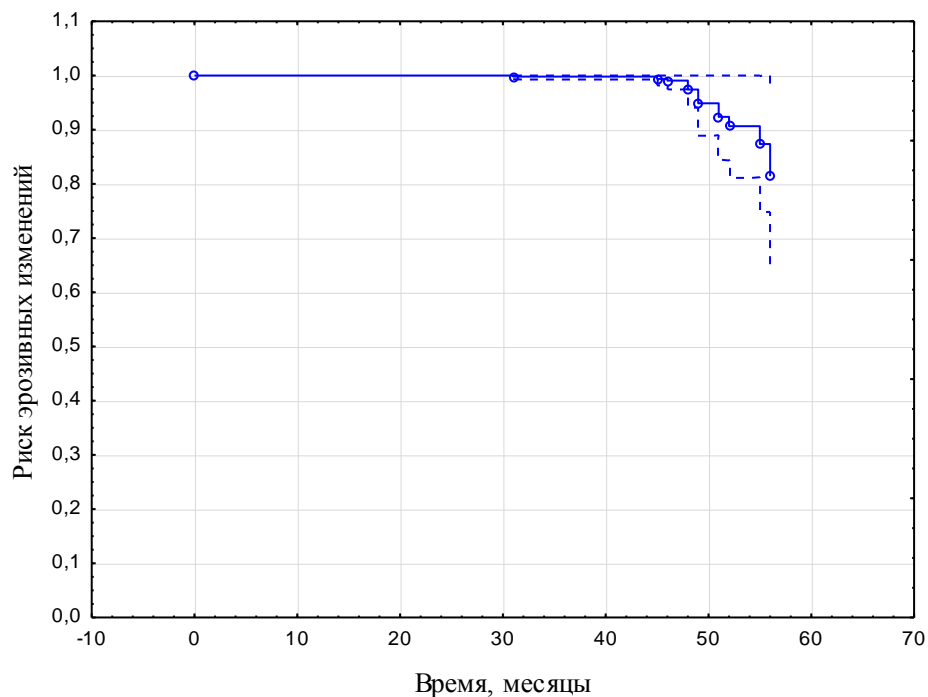


Рисунок 26 – «Кривая выживаемости» риска эрозивных изменений в течение 4-летнего периода

Через 4 года наблюдения не отмечалось нарастания деструкции по данным рентгенограмм кистей и стоп. Отсутствие нарастания эрозий и УЗ-активности за период наблюдения 6 месяцев следует расценивать как низкую вероятность нарастания эрозивных изменений по данным рентгенографии через 4 года у данной пациентки.

Нами были проанализирована клиническая, лабораторная и УЗ динамика в зависимости от наличия активного синовита по данным УЗ к моменту окончания исследования.

Как видно из Таблицы 42, группы различались на момент начала исследования по CDAI и через год от начала терапии по СШ. Других значимых различий выявлено не было. В связи с малым количеством ассоциированных признаков, проведение многофакторного анализа не привело к созданию прогностической модели.

Таблица 42 – Клинико-иммунологические различия в группах больных, с активным УЗ-синовитом и без него к 4 годам наблюдения. Ме [25; 75 перцентиль]

	Группа 1 (+), n = 47	Группа 2 (-), n = 38	p
0 неделя			
СШ	7 [4; 10]	6 [4; 8]	0,25
ЭД	3 [1; 6]	2 [1; 6]	0,47
DAS28	5,8[4,8; 6,67]	5,26[4,41;6,0]	0,16
SDAI	32,74[22,27; 42,73]	26,84 [17,77; 35,4]	0,058
CDAI	30,5 [20,6; 40,0]	25,5[16,0; 32,0]	0,047
СОЭ, мм/ч	35,0 [9,0; 57,0]	30,0[10,0; 49,0]	0,31
СРБ, мг/л	16,7 [1,8; 41,0]	12,8 [1,3; 38,0]	0,54
Счет эрозий (Шарп)	1 [0; 4]	0 [0; 1]	0,1
12 недель			
СШ	6 [3; 8]	5 [2; 6]	0,18
ЭД	2 [0; 5]	1,5 [0; 4]	0,49
DAS28	4,29 [3,82; 5,3]	4,03 [3,55; 5,04]	0,31
SDAI	17,41 [9,58; 28,98]	12,43 [9,8; 24,5]	0,57
CDAI	17,0[9,0; 27,8]	11,2 [8,5; 22,0]	0,32
СОЭ, мм/ч	17,0[6,5; 36,5]	16,5 [7,0;30,0]	0,69
СРБ, мг/л	3,2 [0,2; 9,45]	3,9 [0,8; 8,8]	0,86

Продолжение таблицы 42

	Группа 1 (+), n = 47	Группа 2 (-), n = 38	p
24 недели			
СИ	4 [2; 8]	3[2; 6]	0,25
ЭД	1 [0; 3]	0[0; 2,0]	0,26
DAS28	3,56 [2,85; 4,84]	3,15 [2,36; 4,03]	0,25
SDAI	8,03 [4,3; 21,46]	7,61 [3,74; 12,08]	0,53
CDAI	7,8 [3,76; 21,1]	6,5 [3,7; 11,2]	0,57
СОЭ, мм/ч	11,0[0,0; 30,0]	14,0 [4,0; 22,0]	0,91
СРБ, мг/л	2,2 [0,0; 6,6]	2,25 [0,4; 7,6]	0,61
36 недель			
СИ	5[3;7]	3[2; 6]	0,027
ЭД	1 [0; 2]	0 [0; 1,5]	0,11
DAS28	2,96[1,94;3,79]	2,84 [2,24; 3,5]	0,87
SDAI	6,6[1,99;11,33]	6,57[3,1;10,1]	0,99
CDAI	6,5[2,0;10,0]	5,25 [2,0;11,0]	0,84
СОЭ, мм/ч	14,0 [2,0;37,0]	18,0 [6,0;26,0]	0,99
СРБ, мг/л	1,65 [0,15;6,7]	1,8 [0,8;7,2]	0,6
48 недель			
СИ	5 [2; 8]	2,5 [1; 4]	0,003
ЭД	0 [0; 3]	0 [0; 1]	0,39
DAS28	2,88 [2,02; 3,76]	2,58 [2,0 ; 4,13]	0,94
SDAI	5,71 [2,09; 10,8]	4,4 [1,7; 12,8]	0,82
CDAI	4,1 [2,0; 10,0]	4,0 [1,5; 12,0]	0,98
СОЭ, мм/ч	12,0 [6,0; 28,0]	10,0 [5,0;26,0]	0,98
СРБ, мг/л	2,5 [0,3;6,5]	2,9 [0,2;7,4]	0,95
Счет эрозий (Шарп)	1,5 [0; 5]	0 [0; 2]	0,17
4 года			
СИ	2 [2; 4]	2,5 [1; 4]	0,000
ЭД	1 [1; 3]	0 [0; 1]	0,000
DAS28	4,49 [3,3; 5,47]	2,97 [2,27 ; 3,87]	0,000
SDAI	15,03 [7,13; 26,75]	6,05 [2,88; 12,11]	0,000
CDAI	14,8 [7,1;26,1]	6,0 [2,7; 11,6]	0,000
СОЭ, мм/ч	28,0 [12,0; 38,0]	10,0 [5,0;26,0]	0,19
СРБ, мг/л	4,0 [1,5; 11,7]	2,9 [0,2;7,4]	0,08
Счет эрозий (Шарп)	2 [2; 4]	1 [0; 3]	0,056

Таким образом, обнаружена связь между анализируемыми показателями и наличием прогрессирования эрозивных наблюдений на момент окончания исследования.

Поскольку исследование имело 2 этапа, была проанализирована связь достижения УЗ-ремиссии или «неактивного» синовита через год терапии с рентгенологическим исходом на момент окончания исследования. Из 13 пациентов, имеющих УЗ ремиссию к году, у трёх (23%) к моменту окончания исследования имелись признаки рентгенологического прогрессирования, в то время как в отсутствие УЗ ремиссии – у 30 (42%), различия не были достоверными ($\chi^2 = 1,6$; $p = 0,34$). Наличие «активного» синовита через год от начала терапии привело к развитию эрозивных изменений у 13 из 39 пациентов, в то время как при его отсутствии – у 20 из 46 ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,46$). Схожие результаты получены при анализе аналогичной взаимосвязи у пациентов, достигших клинической ремиссии к году наблюдения по SDAI. У 10 пациентов (29%) достигших ремиссии в сравнение с 23 (45%) у не достигших ($\chi^2 = 2,11$; $p = 0,15$) отмечено увеличение числа эрозий к моменту окончания исследования.

К предикторам ответа на терапию относятся клинические (ЧБС через 9 месяцев от начала терапии), лабораторные (СОЭ на 6-м месяце от начала терапии), и УЗ (ЭД на момент начала наблюдения) признаки. К предикторам прогрессирования эрозивных изменений относятся лабораторные (СОЭ через 3 месяца от начала терапии) и УЗ признаки (ЭД через 6 месяцев от начала терапии и нарастание количества суставов с эрозиями к 6 месяцам), что подтверждает возможность использования УЗ показателей в прогнозировании течения РА.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение для лечения РА широкого спектра противовоспалительных препаратов диктует необходимость разработки объективных методов оценки эффективности лечения и поиска «предикторов» клинической ремиссии, достижение которой является основной целью терапии согласно концепции «Лечение до достижения цели» [126]. Отсутствие активности по данным клинических индексов не всегда означает отсутствие воспаления суставов. Полагают, что УЗ суставов имеет серьезный потенциал в отношении обнаружения «субклинического» синовита [55]. В связи с этим в последнее время проведены исследования, где помимо клинико-лабораторной оценки активности РА, в том числе в динамике на фоне противовоспалительной терапии, использовано УЗ [121;46;135;96;149; 68;58; 70; 61]. Помимо выраженности воспаления (активности), большое значение для оценки эффективности терапии РА имеет прогрессирование деструкции. «Золотой стандарт» обнаружения эрозивных изменений – рентгенография – имеет ограничения в связи с невозможностью частого использования. Поэтому продолжается изучение возможности использования УЗ в выявлении эрозий, а также поиск их предикторов у больных РА. Таким образом, основными конечными точками нашего исследования были как достижение на фоне лечения клинической ремиссии (согласно протоколу исследования в этой связи рассматривался комбинированный индекс SDAI), так и наличие рентгенологического прогрессирования, определяемого по методу Шарпа/ван дер Хейде.

Помимо морфологических и структурных «предпосылок», объясняющих сущность методики энергетического Допплера [10; 111], уже обсуждённых в обзоре литературы, имеются результаты исследования свидетельствующие о связи между «активным» синовитом, выявленным при УЗ с ЭД, и лабораторными биомаркерами воспаления, такими как ИЛ6 и ФНО α , играющими фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [93]. Ранее только в одном исследовании [112] у па-

циентов с РА ($n = 55$), находившихся в клинической ремиссии, отмечена корреляция между активностью синовита по данным ЭД, значениями DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI и увеличением уровней «ангиогенных» биомаркеров – ангиопоэтина 2, СЭФР, плацентарного фактора роста, хемокина CXCL12, матриксной металлопептидазы 2 и основного фактора роста фибробластов. Однако, ассоциации между подтвержденным на УЗ синовитом и концентрацией «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, ИЛ33) не отмечено. Это не совпадает с полученными данными, свидетельствующими о корреляции между концентрацией ИЛ6 и ФНО α и синовитом по данным ЭД. В нашем исследовании впервые была обнаружена связь базального уровня ИЛ6 и ФНО α с отсроченными ультразвуковыми признаками активного воспаления поданным ЭД. Важность полученных данных обусловлена отсутствием достоверной корреляции между значениями клинических индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) и ЭД-признаками активного синовита до назначения терапии, что совпадает с данными других исследований [28; 83; 116]. Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии «клинической» ремиссии на фоне лечения через 12 месяцев почти у половины пациентов подтвержденная с помощью ЭД ремиссия была зарегистрирована лишь у 4 из них. Не было обнаружено связи между УЗ-динамикой синовита и характером терапии (монотерапия подкожным МТ или комбинированная терапия подкожным МТ и ГИБП). Это совпадает с данными других авторов, которые не отметили различий в динамике ультразвуковой картины синовита у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α или монотерапию МТ [69; 127]. Это имеет принципиальное значение, поскольку персистенция «субклинического» воспаления у больных РА, находящихся в «клинической» ремиссии (или имеющих низкую активность заболевания), ведет к нарастанию деструктивных изменений в суставах и функциональной недостаточности [89; 102] и ассоциируется с обострением заболевания после отмены терапии [98]. Таким образом, обнаружение связи УЗ признаков активного синовита и концентрации патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6 и ФНО α) подтверждает важную роль УЗ для оценки выраженности воспаления суставов при РА и правомочность

термина «активный» синовит по данным ЭД. В связи с этим, особый интерес представляют данные Baillet A. и соавт. [17], которые в большой группе пациентов с ранним РА, вошедших в исследование ESPOIR (**E**tude et **S**uivées **P**olyarthrites **I**ndifférenciées **R**écentes), изучали связь между базальной концентрацией ИЛ6, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗ (n = 126) и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена положительная корреляция между базальным уровнем ИЛ6, ЧПС и ультразвуковыми признаками воспаления суставов: синовитом по данным ЭД и СШ и выявлением эрозий. Интересно, что концентрация СРБ коррелировала только с ЧПС ($p < 0,001$). Эти данные позволили сделать вывод, что базальный уровень ИЛ6 является биомаркером синовита по данным УЗ. Сходные результаты о прогностической роли базального уровня ИЛ6 были получены Shimamoto K. и соавт. [123], по данным которых низкий базальный уровень ИЛ6 являлся «предиктором» клинического эффекта ($DAS28 < 3,2$) у пациентов, получавших лечение гуманизированными моноклональными антителами к ИЛ6-рецептору – тоцилизумабом. Выявлен другой перспективный биомаркер определяемого по УЗ синовита – хемокин CXCL13, концентрация которого коррелирует с базальной клинической активностью РА и наличием воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовита по данным УЗ, динамики клинической активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [21]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , СЭФР и в меньшей степени ИЛ6) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [77]. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень «провоспалительных» цитокинов при РА, в первую очередь ИЛ6 и ФНО α , коррелирует с воспалением по данным ЭД-УЗ, а повышение базального уровня ИЛ6 и, в меньшей степени, ФНО α ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) УЗ признаками воспаления на фоне терапии, несмотря на достижение ремиссии по данным клинических индексов. Это подтверждает предположение о важном значении УЗ в

сочетании с определением сывороточных иммунных биомаркеров для оценки эффективности терапии РА [122]. Однако значение «резидуального», выявляемого только при УЗ синовита [54] в отношении прогноза и выбора терапевтической тактики требует понимания, как связаны между собой клиническая и УЗ оценки текущего «суставного статуса».

В настоящем исследовании при сопоставлении динамики клинико-лабораторных признаков активности воспаления с данными УЗ обнаружена минимально-умеренная связь этих показателей (коэффициент корреляции от 0,24 до 0,42). Сходные результаты представили Scire C. и соавт. [121], которые выявили умеренную корреляцию показателей ЭД и СШ и уровня СРБ и СОЭ у пациентов с ранним активным РА. При достижении клинической ремиссии клинико-лабораторные индексы коррелировали только со значениями ЭД. Однако в других исследованиях выявлена корреляция параметров ЭД с DAS28 и СРБ на протяжении всего исследования в динамике на фоне терапии [96; 149]. В то же время, по результатам исследования Harman H. и соавт. [61], не было выявлено связи между активностью синовита по данным УЗ, уровнем СРБ и СОЭ. Filippucci E. и соавт. [46] отметили тенденцию к ассоциации параметров ЭД и DAS28 только на 2-й неделе наблюдения. Сходные данные об отсутствии достоверной корреляции между динамикой клинико-лабораторных признаков и показателей УЗ получены M. Нама и соавт. [58]. Поиск маркеров течения РА способствовал включению УЗ в программы оценки эффективности противовоспалительных препаратов при РА. Например, по данным Taylor P. и соавт. [135], у пациентов с РА, получающих комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α инфликсимабом, обнаружены слабая обратная корреляция между показателями СШ, ЭД и счетом Шарпа – ван дер Хейде, а в группе монотерапии МТ – сильная прямая корреляция между исходной толщиной синовии, гиперваскуляризацией и рентгенологическими признаками прогрессирования. Связь активного УЗ синовита и прогрессирования эрозивных изменений суставов по данным рентгенологического исследования, продемонстрирована в исследованиях других авторов [38; 69]. Naredo E. и соавт. [96] отметили «прогностическое» значение синовита по данным ЭД в отношении

клинической активности РА, выявляемой при последующем визите пациента. Сходные данные получены Freeston J. и соавт. [50], которые установили, что активное воспаление по данным ЭД предшествовало обострению РА в процессе динамического наблюдения. В исследовании Foltz V. и соавт. [49] показано, что у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии (или имеющих низкую активность заболевания), обострение имело место чаще при наличии активного синовита по данным ЭД. В целом, необходимо подчеркнуть, что, по данным ряда авторов, УЗ суставов потенциально может быть более чувствительным и специфичным методом оценки активности воспаления суставов, чем стандартные клинико-лабораторные индексы, поскольку позволяют исключить влияние «субъективных» компонентов, составляющих в эти индексы [54; 73; 83; 89]. К ним могут относиться ЧБС в отсутствие их припухлости, более объективно отражающей воспаление, оценку состояния здоровья пациентом (по визуальной аналоговой шкале), которая может быть связана не с активностью заболевания, а с синдромом фибромиалгии [30; 56]. По нашим данным, у больных РА значение ЭД коррелировало с развитием ремиссии только по индексу CDAI, в то время как значения СШ (косвенный эквивалент припухлости суставов) отчетливо различались у пациентов в ремиссии по всем использованным клиническим индексам. Сходные данные получены Naredo E. и соавт. [99], которые обнаружили воспалительные изменения по данным СШ у большинства пациентов (более 80%) в ремиссии по DAS28 и SDAI и значительно реже (около 40%) – по данным ЭД. В тоже время по результатам настоящего исследования, только ЧБС из всех клинических признаков, стал независимым предиктором, как клинического ответа, так и деструктивных изменений.

Оценка ЭД уже в начале терапии позволяет прогнозировать персистирующее течение синовита вне зависимости от вариантов терапии и длительности заболевания. Сохраняющаяся активность по данным УЗ ассоциируется с обострением заболевания при снижении дозы или отмене ГИБП [71; 121]. По данным мета-анализа, в который вошло 19 исследований, включавших 1618 больных РА, обнаружение «субклинического» (резидуального) воспаления с помощью УЗ суще-

ственно увеличивает риск развития обострения (отношение шансов 3,2) и прогрессирование деструкции суставов (отношение шансов 9,13) [102]. Наши данные схожи и свидетельствуют о влиянии исходного наличия васкуляризации, как независимого предиктора, в 3,68 раз увеличивающего риск развития деструктивных изменений.

Таким образом, наши результаты и данные других авторов подтверждают важность УЗ, как метода, позволяющего объективизировать выраженность воспаления суставов при РА, что создает предпосылки для разработки комбинированных индексов активности этого заболевания [88; 90].

Еще больший интерес связан с наиболее дискуссионным вопросом «ревматологического ультразвука», где мнения оппонентов могут быть диаметрально противоположны, а именно предикторное значение УЗ-изменений в развитии эрозий.

Taylor P. и соавт. [135] сравнивали группы пациентов, получающих активную терапию и плацебо. При этом стойкие взаимосвязи и прогностическая роль УЗ выявлены только в группе пациентов, получавших плацебо, в то время как на фоне лекарственной терапии подобных закономерностей не обнаружено. В то же время Naredo E. и соавт. [96], оценивая группу пациентов с ранним РА, получающих БПВП и ингибиторы ФНО α , обнаружили взаимосвязь показателей ЭД с ОСШ к 12-му месяцу терапии. Как и в нашем исследовании, взаимосвязь прогрессирования эрозивных изменений с УЗ параметрами активного воспаления выявлена на момент окончания годичного наблюдения, что не позволило авторам подтвердить возможность использования УЗ для прогнозирования развития структурных изменений, что может быть обусловлено малым числом больных, имевших отрицательную рентгенологическую динамику.

Таким образом, при активной противовоспалительной терапии модифицируется течение заболевания, в связи с чем, резко снижается скорость развития деструктивных изменений. Рентгенография, обладая низкой разрешающей способностью, выявляет изменения на развернутых стадиях процесса. Поэтому, возможно, у леченных пациентов отсутствует предикторное значение, а существует лишь

связь с текущим синовитом, наличие которого в 1,83 раз (95%-й ДИ 1,18–2,85, $p = 0,006$) чаще сопровождало эрозивный РА.

Прогрессирование рентгенологических изменений происходит даже при клинической ремиссии, что было продемонстрировано в работе Brown A. и соавт. [20]. Отмечено, что УЗ признаки воспаления (выявляемые с помощью ЭД), которые сохраняются у части пациентов, были предикторами этих изменений. Схожие взаимосвязи выявлены и в работе Foltz V. и соавт. [49]. Нами отмечено различие значений комбинированных индексов к 12-му месяцу наблюдения в группах больных в зависимости от наличия рентгенологического прогрессирования, что также может свидетельствует о наличии связи активности или низкой активности РА с увеличением ОСШ. В тоже время при корреляционном анализе, ассоциации абсолютных значений индексов и СЭШ к 12-му месяцам наблюдения не выявлено. Медиана значений индекса SDAI у больных этих двух групп составила 4,4 и 10,13, число пациентов рентгенологическим прогрессированием составило 1 и 9 соответственно. Интересно, что в небольшой группе пациентов с так называемой ультразвуковой ремиссией, т. е. отсутствием воспаления по данным СШ и ЭД и нарастанием счета эрозий, имелись пациенты как с ремиссией по клиническим индексам, так и с низкой активностью заболевания, а рентгенологическое прогрессирование отсутствовало. В работе Ikeda K. и соавт. [69] прослеживаются аналогичные тенденции. У 21 (36,8%) пациента выявлено рентгенологическое прогрессирование за период наблюдения. При этом у пациентов, получающих МТ, счет ЭД 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. Было показано, что ингибиторы ФНО тормозили рентгенологическое прогрессирование в течение полугода даже при наличии активного УЗ синовита.

Следует отметить, что выше перечисленные работы включали пациентов с ранним РА, что, вероятно, повлияло на результаты. По всей видимости, характерные для недавно заболевших пациентов процессы неоангиогенеза синовиальной оболочки суставов кистей и стоп обуславливают более выраженную гиперваску-

ляризацию, обнаруживаемую при ЭД. Dougados M. и соавт. [38] при обследовании 59 пациентов с длительно текущим РА наблюдали прогрессирование рентгенологических изменений суставов у пациентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 месяцев лечения ингибиторами ФНО α , причем наличие признаков воспаления, выявляемых при ЭД, служило предиктором деструкции суставов, однако в этой работе период наблюдения составил 24 месяца. 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 прогрессии теряется, но выявляется прогностическое значение результатов исследования в режиме СШ. Это перекликается с нашими данными, которые показали связь счета ЭД и прогрессирования деструкции лишь для длительного (около 4 лет) наблюдения, что обусловлено трехкратным (с 13 до 39%) увеличением пациентов с рентгенологическим прогрессированием. Для краткосрочной оценки прогноза имела значение так же и СШ, но при длительном наблюдении эта закономерность исчезала.

Значение УЗ для выявления персистирующего субклинического воспаления подтверждается отсутствием прогрессирования рентгенологических изменений после отмены ГИБП у пациентов, не имевших признаков активного воспаления по данным УЗ [136], однако нам не представилось возможности полностью поддержать или опровергнуть эту гипотезу. Нами было лишь подтверждено, что отсутствие синовита по ЭД ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,46$), а также достижение клинической ремиссии по комбинированным индексам ($\chi^2 = 2,11$; $p = 0,15$) через год от начала терапии не влияет на рентгенологическое прогрессирование в четырехлетнем наблюдении при рецидиве РА, с учетом наблюдения больных в реальной клинической практике, когда не всем больным терапия проводилась своевременно.

Не все авторы подтверждают эти результаты. Так, Dale J. и соавт. [32], которые на протяжении 18 мес. наблюдали пациентов с впервые установленным диагнозом РА, не смогли обнаружить взаимосвязи УЗ 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 УЗ суставов у пациентов в клинической ремиссии является предиктором прогрессирования деструкции [102].

В Институте ревматологии 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 [6].

Следующим этапом исследований возможностей УЗ является работа Funck-Brentano T. и соавт. [53], где, помимо взаимосвязи признаков активного воспаления по данным УЗ с динамикой рентгенологического прогрессирования, была обнаружена возможность идентификации эрозий при УЗ и показано их значение для прогнозирования деструкции. Наличие эрозий по данным УЗ до лечения служило предиктором появления эрозивных изменений через год от начала терапии. Необходимо отметить, что, так же, как и в работе Dougados M. и соавт. [38], длительность наблюдения составила 24 мес.

Оценка деструктивных изменений в суставах является необходимым параметром прогнозирования исходов РА. Несмотря на появление новых возможностей, «золотым» стандартом по-прежнему является рентгенография. Современные лучевые методы, имеющие высокую разрешающую способность и стандартизованный протокол, дороги и не всегда безопасны. Поэтому УЗ, имея эти преимущества, активно внедряется в широкую практику и с этой целью.

Проведено ряд исследований, посвященных сопоставлению этих методов, с одномоментной оценкой в каждом исследуемом суставе. Используя МРТ как метод с высокой разрешающей способностью, УЗ показала заметно более высокую чувствительность в обнаружении эрозий при РА, чем рентгенография, без потери

специфичности. Так при исследовании 2 и 5 плюснефаланговых суставов, в которых эрозии при РА обнаруживаются чаще и раньше, УЗ как и МРТ выявляло их значительно чаще, чем при рентгенографии, как при эрозивном, так и при неэрозивном РА [39]. Такое же соотношение выявлено и в работе Ciechomska A. и соавт. [27], оно составило 2,1.

Схожие данные получены и в других работах, где два метода сопоставлялись при корреляционном анализе (каппа-тест) и степень согласованности не была высокой (от 0,59 до 0,74) [16; 66; 110].

Проведенное нами исследование выявило те же соотношения. При этом статистическое расхождение было минимальным на момент включения в исследование, и увеличивалось в процессе наблюдения (от – 0,38 при включении в исследование, до – 1,52 через 4 года от начала терапии), что свидетельствует о большем выявлении деструктивных изменений УЗ методом с увеличением длительности заболевания и темпов прогрессирования. На момент окончания исследования, соотношение выявления эрозий двумя методами составило 1,52, что близко к результатам исследования в пользу УЗ метода при схожей длительности заболевания (оба около 4 лет) [39]. Было также отмечено, что сравнивая «золотой» стандарт с МРТ, это соотношение составило 1,9, что говорит о большей способности УЗ в выявлении эрозий.

Несмотря на имеющиеся публикации по значимости УЗ идентификации эрозий, нами обнаружена только одна работа по динамической оценке эрозивных изменений при РА. Funck-Brentano T. и соавт. выявили прогностическую значимость наличия УЗ эрозий на момент начала терапии в одномерном анализе, в 4,26 раза увеличивающих вероятность обнаружения эрозивного артрита при РА [53]. При использовании многовариантной логистической регрессии с включением в анализ таких зависимых показателей как возраст, DAS28, СРБ, СОЭ, РФ и АЦЦП и варианты терапии, обнаружение УЗ эрозий на момент включения терапии верифицировано как независимый предиктор развития эрозивного артрита через год от начала наблюдения [53].

При двухлетней оценке выявленные тенденции сохранялись, при этом риск снижался и составил 1,44 (95%-й ДИ 1,04–1,98; $p = 0,027$), так же, как и серопозитивность по РФ. При этом количество больных с эрозивным РА увеличилось с 26,8% до 39,2%.

Наши данные не подтвердили значимости динамического исследования УЗ эрозий в течение первого года наблюдения, что можно объяснить низким темпом рентгенологического прогрессирования (13% по приросту счета эрозий по Шарпу и 9% по наличию эрозивного артрита), в то время как в работе Funck-Brentano Т. и соавт. это значение составило 12,4% [53].

Только увеличение количества пациентов с эрозивным артритом более чем в 2 раза (с 30% до 66%) повлияло на статистический анализ, что позволило выявить значимость динамической оценки количества суставов с эрозиями у пациентов с ранним РА (ОР 3,15; 95%-й ДИ 1,08–9,20; $p = 0,035$). В том же исследовании Funck-Brentano Т. и соавт. не было получено значимых ассоциаций УЗ определения эрозий с рентгенологическим прогрессированием, у пациентов на момент включения в исследования не имевших эрозий, поскольку, как объясняют сами авторы, 2-годовалый темп рентгенологического прогрессирования у них был достаточно низкий (14%).

Та же работа является одним из немногочисленных исследований посвященных многофакторному анализу рисков прогрессирования РА, включающих как клинические и лабораторные, так и УЗ параметры. Помимо УЗ обнаружения эрозий в двухгодичную модель рентгенологического прогрессирования вошли такие показатели как уровень СРБ и позитивность по РФ. Интересно, что в эту модель не вошли УЗ-параметры воспаления на момент начала терапии, в то время как в нашем исследовании эта особенность была обнаружена вне зависимости от длительности (Таблица 41). В этом исследовании значимость персистенции активного синовиита имела значение лишь при годовой динамике рентгенологических изменений, так же, как и позитивность по РФ.

Проведенный в данной работе многофакторный анализ показал предикторную роль УЗ изменений при ЭД на старте терапии для всех пациентов и через 6

месяцев для раннего РА, при обязательном включении клинических и лабораторных показателей. Примечательно, что прогрессирование эрозивных изменений, выявленных при УЗ, значимо лишь для пациентов с ранним РА и при длительном наблюдении, когда реальный темп рентгенологического прогрессирования становится очевидным. Возможность создания моделей показало предикторную роль УЗ в совокупности общепринятыми клинико-лабораторными параметрами (ЧБС и СОЭ). В нашем исследовании не удалось обозначить точки разделения, или пороговые значения для каждого показателя, что также свидетельствует об отсутствии их взаимного влияния. Нужно отметить, что УЗ признаки, к нашему сожалению и некоторому разочарованию, не являются «ранними» предикторами, поскольку первичная клинико-лабораторная оценка эффективности лечения согласно современным рекомендациям проводится спустя 3 месяца. Этот факт не умаляет достоинств УЗ метода, а подчеркивает лишь те преимущества, которые были обнаружены предшествующими исследованиями и подтверждены настоящим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. УЗ признаки воспаления суставов связаны с патогенетически значимыми иммунологическими маркерами РА. Повышение исходного уровня ИЛ-6 > 46,02 пг/мл и ФНО- α > 64,71 пг/мл, ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) УЗ признаками воспаления на фоне терапии, в том числе при достижении клинической ремиссии.

2. Признаки воспаления суставов, определяемые клинически при УЗ кистей и стоп неэквивалентны. Ассоциация между этими признаками либо отсутствует, либо малозначима. Отсутствие синовита по СШ через 9 месяцев от начала терапии являлось УЗ предиктором клинической ремиссии к окончанию первого года наблюдения (ОР 1,28 95%ДИ 1,01-1,62, $p = 0,04$). При четырехлетнем наблюдении эта связь отсутствует.

3. Выявление синовита при ЭД связано с эрозивными изменениями к году от начала терапии и, в совокупности с оценкой ЧБС через 3 месяца и определением СОЭ через 12 месяцев увеличивает вероятность рентгенологического прогрессирования в 1,83 раз (95% ДИ 1,18-2,85, $p=0,006$).

4. УЗ определение эрозий не равносильно их обнаружению при рентгенографии. Применение упрощенного метода оценки количества суставов с эрозиями позволяет в динамике через 6 месяцев определить четырехлетний риск рентгенологического прогрессирования (ОР 3,15 95%ДИ 1,08-9,20, $p = 0,035$) при раннем РА.

5. Синовит по ЭД, выявляемый исходно, в 3,68 раз (95% ДИ 1,03-13,15, $p = 0,045$) увеличивает риск рентгенологического прогрессирования, вне зависимости от длительности заболевания и клинической активности. Показатели, выявляемые УЗ по СШ, не имеют прогностического значения при четырехлетней оценке.

6. Синовит по ЭД через 6 месяцев от начала терапии в 4,32 раз (95% ДИ 1,44-12,93, $p = 0,009$) увеличивает риск рентгенологического прогрессирования у пациентов с ранним РА в четырехлетнем наблюдении, вне зависимости от клинической активности.

7. Отсутствие синовита по ЭД ($\chi^2 = 0,91$, $p = 0,46$), достижение клинической ремиссии по комбинированным индексам ($\chi^2 = 2,11$, $p = 0,15$) к окончанию первого года наблюдения не влияют на рентгенологическое прогрессирование РА в четырехлетнем наблюдении.

Практические рекомендации

1. УЗ обследование суставов с включением лучезапястного, 2-3 пястнофаланговых, 2,3 проксимальных межфаланговых и 2,5 плюснефаланговых суставов доминирующей стороны может быть использовано как инструмент прогнозирования течения РА при невозможности полного исследования суставов кистей и стоп.

2. Для выделения группы пациентов с быстрым прогрессированием эрозивных изменений при раннем РА целесообразно проведение УЗ кистей и стоп через 6 месяцев от начала терапии с полуколичественным определением воспаления по ЭД и подсчетом количества суставов с эрозиями.

3. Проведение УЗ кистей и стоп до начала терапии у пациентов с РА, вне зависимости от длительности болезни, может способствовать выделению группы пациентов с быстрым прогрессированием эрозивных изменений.

4. Оборудование для проведения УЗ кистей и стоп должно быть оснащено высокочувствительным ЭД, учитывая прогностическую значимость метода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 0, 3, 6, 9, 12 – месяцы наблюдения от начала терапии
- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВП – базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГК – глюкокортикоиды
- ДИ – доверительный интервал
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КСЭ – количество суставов с эрозиями
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МТ – метотрексат
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ООСЗ – общая оценка состояния здоровья
- ОСС – общий счет сужений
- ОСШ – общий счет Шарпа
- ОСЭ – общий счет эрозий
- РА – ревматоидный артрит
- р – растворимая форма молекулы
- РФ – ревматоидный фактор
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- СШ – «серая» шкала
- ТЦЗ – тоцилизумаб
- УЗ – ультразвук, ультразвуковое исследование
- ФК – функциональный класс
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
- ЧБС – число болезненных суставов
- ЧПС – число припухших суставов
- ЭД – энергетический доплер
- ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)
- DAS 28 – disease activity score (комбинированный индекс активности РА, рекомендованный Европейской антиревматической лигой)
- EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
- HAQ – Health Assessment Questionnaire (индекс состояния здоровья)
- Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин, сокращение используется для обозначения классов иммуноглобулинов)
- OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (оценка исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях)
- RANK – Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (рецептор активатора ядерного фактора каппа-В)
- RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В)
- SD – standard deviation (стандартное отклонение)
- sRANKL – serum RANKL (RANKL в сыворотке)
- SDAI – Simplified Disease Activity Index (упрощенный индекс активности болезни)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Научные издания на русском языке

1. Авдеева, А. С. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / А. С. Авдеева, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – No. 52 (3). – P. 254–262. = Avdeeva, A. S. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study) / A. S. Avdeeva, A. A. Novikov, E. N. Aleksandrova, et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2014. – No. 52 (3). – P. 254–263 (In Russ.). – doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262.
2. Волков, А. В. Ультрасонография в ревматологии: возможности применения и перспективы / А. В. Волков, Р. А. Осипянц // Научно-практическая ревматология. – 2010. – No. 4. – P. 36. = Volkov, A. V. Ultrasonography in traumatology: opportunities and prospects of application / A. V. Volkov, R. A. Osipyants // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2010. – No. 4. – P. 36 (In Russ.).
3. Каратеев, Д. Е. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Ю. В. Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – No. 51. – P. 117–125. = Karateev, D. E. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA) / D. E. Karateev, E. L. Luchikhina, Yu. V. Muravyev, et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2013. – No. 51. – P. 117–125 (In Russ.). – doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
4. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа; 2008. – С. 290–331. = Nasonov, E. L. Rheumatoid arthritis / E. L. Nasonov, D. E. Karateev, R. M. Balabanova // Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo = Rheumatology. National Guide / E. L. Nasonov, V. A. Nasonova V. A., editors. – M. : GEOTAR-media; 2008. – P. 290–331.
5. Новиков, А. А. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, А. Н. Герасимов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – No. 2. – P. 111–116. = Novikov, A. A. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis / A. A. Novikov, E. N. Aleksandrova, A. N. Gerasimov, et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2013. – No. 2) – P. 111–116 (In Russ.)
6. Осипянц, Р. А. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии / Р. А. Осипянц,

Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Панасюк [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (1). – P. 38–43. = Osipyants, R. A. Evaluation of the efficiency of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound and X-ray data / R. A. Osipyants, D. E. Karateev, E. Yu. Panasyuk, et al. // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2013. – No. 51 (1). – P. 38–43 (In Russ.). – doi: 10.14412/1995-4484-2013-1199.

7. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. = Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii = Rheumatology. Clinical Recommendations / E. L. Nasonov, editor. – М. : GEOTAR-Media, 2010.

8. Смирнов, А. В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита / А. В. Смирнов. – М. ИМА-ПРЕСС; 2009. = Smirnov A. V. Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki revmatoidnogo artrita / A. V. Smirnov // Atlas of radiographic diagnosis of rheumatoid arthritis. – М. IMA-PRESS, 2009.

Научные издания на английском языке

9. Agrawal, S. Improvement in diagnosis and management of musculoskeletal conditions with one-stop clinic-based ultrasonography / S. Agrawal, S. S. Bhagat, B. Dasgupta // Mod. Rheumatol. – 2009. – No. 19. – P. 53–56.

10. Alivernini, S. 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? / S. Alivernini, B. Toluoso, L. Petricca, et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – No. 76. – P. 1228–1236.

11. Anderson, J. Measures of rheumatoid arthritis disease activity force / J. Anderson, L. Zimmerman, L. Caplan, et al. // Arthritis Care Res. 2011. – No. 63 (11). – S. 14–36. – doi: 10.1002/acr.20621.

12. Andonopoulos, A. P. Baker's cyst in rheumatoid arthritis: an ultrasonographic study with a high resolution technique / A. P. Andonopoulos, S. Yarmenitis, H. Sfountouris, et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 1995. – No. 13. – P. 633–636.

13. Babcock, D. S. Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children / D. S. Babcock, H. Patriquin, M. LaFortune, et al. // Pediatr. Radiol. – 1996. – N 26 (2). – P. 109–115.

14. Backhaus, M. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging / M. Backhaus, T. Kamradt, D. Sandrock, et al. // Arthritis & Rheumatism. – 1999. – No. 42. – P. 1232–1245. – doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1232::AID-ANR21>3.0.CO;2-3.

15. Backhaus, M. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project / M. Backhaus, S. Ohrndorf, H. Kellner, et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – No. 61. – P. 1194–1201. – doi: 10.1002/art.24646.
16. Baillet, A. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis / A. Baillet, C. Gaujoux-Viala, G. Mouterde // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – No. 50. – P. 1137–1147.
17. Baillet, A. 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 / A. Baillet, L. Gossec, S. Paternotte, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – No. 67. – P. 905–912. – doi: 10.1002/acr.22513.
18. Balsa, A. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard / A. Balsa, E. de Miguel, C. Castillo, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – No. 49. – P. 683–690.
19. Batalov, A. Ultrasound follow-up study of arthroscoped patients with gonitis / A. Batalov, S. Kuzmanova, A. Atanasov // *Folia Med.* – 1999. – No. 41. – P. 63–70.
20. Brown, A. K. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis / A. K. Brown, P. G. Conaghan, Z. Karim, et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – No. 58. – P. 2958–2967. – doi: 10.1002/art.23945.
21. Brown, A. K. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression / A. K. Brown, M. A. Quinn, Z. Karim, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – No. 54. – P. 3671–3673.
22. Bugatti, S. 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 / S. Bugatti, A. Msanzo, F. Benaglio, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – No. 14. – R. 43.
23. Caporali, R. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management / R. Caporali, J. S. Smolen // *Annals of the Rheumatic Diseases* [Published Online First]. – 02 August 2017. – doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458.
24. Carotti, M. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience / M. Carotti, F. Salaffi, P. Manganelli, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – No. 61. – P. 877–882.

25. Cerqueira, M. Relationship between clinical evaluation and ultrasound assessment of rheumatoid arthritis patients using a 12 joint score/ M. Cerqueira, F. Teixeira, J. Sousa Neves, et al. // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2017. – No. 20. – P. 852–858. – doi: 10.1111/1756-185X.13005.

26. Chávez-López, M. A. Diagnostic accuracy of physical examination of the knee in rheumatoid arthritis: clinical and ultrasonographic study of joint effusion and Baker's cyst / M. Chávez-López, A. E. Naredo, J. C. Acebes-Cachafeiro, et al.// *Reumatol. Clin.* – 2007. – No. 3. – P. 98–100.

27. Ciechomska, A. Ultrasonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography of bone erosions in rheumatoid arthritis – a comparative study/ A. Ciechomska, R. Andrysiak, M. Serafin-Król, et al. // *Reumatologia.* – 2005. – No. 43. – P. 301–309.

28. Colebatch, A. N. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis / A. N. Colebatch, C. J. Edwards, M. Ostergaard, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – No. 72. – P. 804–814. – doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158

29. D'Agostino, M.-A. 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 / M.-A. D'Agostino, R. J. Wakefield, H. Berner-Hammer, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2016. – No. 75 (10). – P. 1763–1769. – doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207709.

30. Da Silva Chakr, R. M. Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study / R. M. Da Silva Chakr, J. C. Brenol, M. Behar, et al. // *PLoS One.* – 2015. – No. 10. – P. e0118620. – doi: 10.1371/journal.pone.0118620.

31. D'Agostino, M. A. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission / M. A.D'Agostino, L. Terslev, R. Wakefield, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2016. – No. 75. – P. 1902–1908.

32. Dale, J. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomized clinical trial / J. Dale, A. Stirling, R. Zhang, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – No. 0. – P. 1–8. – doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941.

33. Dayer, J.-M. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor / Jean-Michel Dayer, Ernest Choy // *Rheumatology.* – 2010. – No. 49. – P. 15–24. – doi:10.1093/rheumatology/kep329.

34. De Jong, P. 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 / P. De Jong, J. Hazes, D. van Zeben, et al. // *Rheumatology.* – 2012. – No. 51. – P. 1269–1277. – doi: 10.1093/rheumatology/kes00.

35. Dejaco, C. Elderly-versus younger-onset rheumatoid arthritis Higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity / C. Dejaco, C. Duftner, E. Wipfler-Freissmuth, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2013. – No. 65. – P. 304–308. – doi: 10.1002/acr.21823.

36. Døhn, U. M. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints / U. M. Døhn, B. J. Ejlberg, M. Court-Payen, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – No. 8. – R. 110.

37. Dohn, U. M. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study / U. M. Dohn, B. Ejlberg, A. Boonen, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – No. 70. – P. 252–258.

38. Dougados, M. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound / M. Dougados, V. Devauchelle-Pensec, J. Ferlet, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2013. – No. 72 (5). – P. 665–671. – doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469.

39. Ejlberg, B. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis/ B. Ejlberg, E. Narvestad, E. Rostrup, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004 Apr. – No. 50 (4). – P. 1097–1106.

40. Ellegaard, K. Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- α drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study / K. Ellegaard, R. Christensen, S. Torp-Pedersen, et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – No. 50. – P. 506–512.

41. Ellegaard, K. Ultrasound in finger joints: findings in normal subjects and pitfalls in the diagnosis of synovial disease / K. Ellegaard, S. Torp-Pedersen, C. C. Holm, et al. // *Ultraschall. Med.* – 2007. – No. 28. – P. 401–408.

42. Fazaa, A. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis / A. Fazaa, K. Ben Abdelghani, M. Abdeladhim, et al. // *Joint Bone Spine.* – 2014. – No. 81 (6). – P. 550–551. – doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.008.

43. Feldmann, M. Rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F. M. Brennan, R. N. Maini // *Cell.* 1996. – No. 85. – P. 307–310. – doi: 10.1016/S0092-8674(00)81109-5 20.

44. Feldmann, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F. M. Brennan, R. N. Maini // *Ann. Rev. Immunol.* – 1996. – No. 14. – P. 397–440. – doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397.

45. Filer, A. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis/ A. Filer, P. De Pablo, G. Allen, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – No. 70. – P. 500–507.

46. Filippucci, E. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab / E. Filippucci, A. Iagnocco, F. Salaffi, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – No. 65. – P. 1433–1437. – doi: 10.1136/ard.2005.044628.
47. Folkman, J. Angiogenesis / J. Folkman, Y. Shing // *J. Biol Chem.* – 1992. – No. 267 (16). – P. 10931–10934.
48. Folkman, J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview / J. Folkman // *EXS.* – 1997. – N. 79. – P. 1–8.
49. Foltz, V. 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 / V. Foltz, F. Gandjbakhch, F. Etchepare, et al. // *Arthritis Rheum.* – January 2012. – Vol. 64, No. 1. – P. 67–76. – DOI: 10.1002/art.33312.
50. Freeston J. E. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools / J. E. Freeston, R. J. Wakefield, P. G. Conaghan, et al. // *Ann. of the Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, No. 2. – Pp. 417–419. – URL: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.106658>.
51. Freeston, J. E. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power Doppler ultrasound / J. E. Freeston, A. K. Brown, E. M. A. Hensor, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – No. 67. – P. 1351.
52. Fukae, J. 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 / J. Fukae, M. Isobe, A. Kitano, et al. // *Rheumatology.* – 2013. – No. 52. – P. 523–528. – doi: 10.1093/rheumatology/kes310.
53. Funck-Brentano, T. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study / T. Funck-Brentano, F. Gandjbakhch, F. Etchepare, et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2013 Jun. – No. 65 (6). – P. 896–902. – doi: 10.1002/acr.21912.
54. Gartner, M. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis. Associations with clinical joint assessment during a state or remission / M. Gartner, P. Mandl, H. Radner, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2013. – No. 65. – P. 2005–2014. – doi: 10.1002/art.38016.
55. Geng, Y. 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 / Y. Geng, J. Han, X. Deng, et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – No. 33. – P. 1061–1066. – doi: 10.1007/s10067-014-2634-y.

56. Ghib, L. J. The role of ultrasonography in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis and associated fibromyalgia / L. J. Ghib, M. M. Tamas, L. O. Damian, et al. // *Med. Ultrason.* – 2015. – No. 17. – P. 339–344. – doi: 10.11152/mu.2013.2066.173.ljg.

57. Haavardsholm, E. A. Monitoring anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage / E. A. Haavardsholm, M. Ostergaard, H. B. Hammer, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – No. 68. – P. 1572–1579.

58. Hama, M. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab – preliminary data / M. Hama, T. Uehara, K. Takase, et al. // *Rheumatology International.* – 2012. – No. 32 (5). – P. 1327–1333. – doi: 10.1007/s00296-011-1802-5.

59. Hameed, B. The relation between composite ultrasound measures and the DAS 28 score, its components and acute phase markers in adult RA / B. Hameed, J. Pilcher, C. Heron et al. // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 476–480.

60. Hammer, H. B. Ultrasound of the hand is sufficient to detect subclinical inflammation in rheumatoid arthritis remission: a post hoc longitudinal study / H. B. Hammer, T. K. Kvien, L. Terslev // *Arthritis Research & Therapy.* – 2017. – No. 19. – P. 221. – doi: 10.1186/s13075-017-1428-4.

61. Harman, H. Factors influencing ultrasonographic remission in patients with rheumatoid arthritis / H. Harman, I. Tekeoglu, N. Kaban, et al. // *Rheumatol. Int.* – 2015. – No. 35. – P. 485–491. – doi: 10.1007/s00296-014-3177-x.

62. Harman, H. 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 / H. Harman, İ. Tekeoğlu, S. Takçı, et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2015 Aug. – No. 34 (8). – P. 1367–1374. – doi: 10.1007/s10067-015-2926-x [Epub 2015 Apr 2].

63. Hernández Díaz, C. SAT0180 Subclinical Inflammation in Rheumatoid Arthritis (RA) in Clinical Remission, Lack of Association between Cytokines Level and Ultrasound-Defined Synovitis / C. Hernández Díaz, M. Robles-San Roman, A. Vargas, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2014. – No. 73. – P. 655.

64. Hmamouchi, I. A comparison of ultrasound and clinical examination in the detection of flexor tenosynovitis in early arthritis / I. Hmamouchi, R. Bahiri, N. Srifi, et al. // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2011. – No. 12. – P. 91.

65. Horikoshi, M. Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis / M. Horikoshi, T. Suzuki, M. Sugihara, et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2010. – No. 20. – P. 556–560.

66. Hoving, J. L. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis / J. L. Hoving, R. Buchbinder, S. Hall, et al. // *J. Rheumatol.* – 2004. – No. 31. – P. 663–675.

67. Iagnocco, A. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. / A. Iagnocco, E. Filippucci, C. Perella, et al. // *J. Rheumatol.* – 2008. – No. 35. – P. 35–40.

68. Iagnocco, A. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis / A. Iagnocco, A. Finucci, F. Ceccarelli, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015 Oct. – No. 54 (10). – P. 1890–1896. – doi: 10.1093/rheumatology/kev211.

69. Ikeda, K. 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 / K. Ikeda, D. Nakagomi, Y. Sanayama, et al. // *J. Rheumatol.* – 2013 Dec. – No. 40 (12). – P. 1967–1976. – doi: 10.3899/jrheum.130556. Epub 2013 Nov 1.

70. Ivanac, G. Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis / G. Ivanac, J. Morovic-Vergles, B. Brkljacic // *Croat Med. J.* – 2015. – No. 56. – P. 280–289. – doi: 10.3325/cmj.2015.56.280.

71. Iwamoto, T. 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 / T. Iwamoto, K. Ikeda, J. Hosokawa, et al. // *Arthritis. Care Res.* – 2014. – No. 66 (10). – P. 1576–1581. – doi: 10.1002/acr.22303.

72. Jacobson, J. A. Fundamentals of Musculoskeletal ultrasound. Fundamentals of Radiology Series / Jon A. Jacobson // Elsevier Health Sciences. – 2007. – ISBN 1416035931, 9781416035930-345.

73. Jurgens, M. S. Contribution of the subjective components of the disease activity score to the response to biologic treatment in rheumatoid arthritis / M. S. Jurgens, C. L. Overman, J. W. Jacobs, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2015. – No. 67. – P. 923–928. – doi: 10.1002/acr.22532.

74. Kane, D. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis / D. Kane, P. V. Ballint, R. D. Sturrock, et al. // *J. Rheumatol.* – 2003. – No. 5 (30). – P. 966–971.

75. Kawashiri, S. 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 / S. Kawashiri,

K. Fujikawa, A. Nishino, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2017. – No. 19. – P. 108. – doi: 10.1186/s13075-017-1320-2.

76. Kawashiri, S. Y. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion / S. Y. Kawashiri, T. Suzuki, Y. Nakashima et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014 Mar. – No. 53 (3). – P. 562–569. – doi: 10.1093/rheumatology/ket405 [Epub 2013 Dec 5].

77. Kelly, S. Angiogenic gene expression and vascular density are reflect in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: an observational study / S. Kelly, M. Bombardier, F. Humby, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – No. 17. – P. 58. – doi: 10.1186/s13075-015-0567-8.

78. Kirino, Y. Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling / Y. Kirino, M. Hama, K. Takase-Minegishi, et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2015. – No. 25 (6). – P. 842–848. – doi: 10.3109/14397595.2015.1026025 [Epub 2015 Apr 30].

79. Kitchen, J. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints. – P. correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines an angiogenic factors / J. Kitchen, D. Kane // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – No. 54. – P. 458–462.

80. Koch, A. E. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis / A. E. Koch // *Arthritis Rheum.* – 1998. – No. 41. – P. 951–962.

81. Krejza, J. Ultrasonography of the periarticular changes in patients with early active rheumatoid arthritis / J. Krejza, A. Kuryliszyn-Moskal, S. Sierakowski, et al. // *Med. Sci. Moniti.* – 1998. – No. 4. – P. 366–369.

82. Lamers-Karnebeek, F. B. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors/ F. B. Lamers-Karnebeek, J. J. Luime, D. F. Ten Cate, et al. // *Rheumatology*. – 2017 Sep. – No. 56 (9). – P. 1560–1565. – doi: 10.1093/rheumatology/kex184.

83. Le Boedec, M. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis force / M. Le Boedec, S. Jousse-Joulin, J. F. Ferlet, et al. // *J. Rheumatol.* – 2013. – No. 40. – P. 244–252. – doi: 10.3899/jrheum.120843.

84. Lillegraven, S. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort / S. Lillegraven, F. H. M. Prince, N. A. Shadick, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – No. 71. – P. 681–686.

85. Lillegraven, S. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis/ S. Lillegraven, P. Bøyesen, H. Berner Hammer, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – No. 70. – P. 2049–2050.

86. Luukkainen, R. K. Relationship between clinically detected joint swelling and effusion diagnosed by ultrasonography in metatarsophalangeal and talocrural joints in patients with rheumatoid arthritis / R. K. Luukkainen, M. Saltyshev, J. M. Koski, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – No. 21. – P. 632–634.

87. Mäkinen, H. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis / H. Mäkinen, H. Kautiainen, P. Hannonen, et al. // *J. Rheumatol.* – 2007. – No. 34. – P. 316–321.

88. Mandl, P. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: results from a multicenter, randomized study / P. Mandl, P. V. Ballint, Y. Brault, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2013. – No. 65. – P. 879–887. – doi: 10.1002/acr.21913.

89. Mandl, P. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insights and future prospects / P. Mandl, R. Kurucz, D. Niedermayer, et al. // *Rheumatology.* – 2014. – No. 53. – P. 2136–2142. – doi: 10.1093/rheumatology/keu211.

90. Mandl, P. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis / P. Mandl, V. Navarro-Compan, L. Terslev, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – No. 74. – P. 1327–1339. – doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971.

91. Marks, D. J. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? / D. J. Marks, D. C. Holroyd, D. B. Dimitrov, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2015. – No. 67 (6). – P. 746–753. – doi: 10.1002/acr.22552.

92. Matsos, M. P. Ultrasound of the hands and feet for rheumatological disorders: influence on clinical diagnostic confidence and patient management / M. P. Matsos, N. Khalidi, P. Zia, et al. // *Skeletal Radiol.* – 2009. – No. 38. – P. 1049–1054.

93. McInnes, I. B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. – No. 7. – P. 429–442.

94. Molenaar, E. T. H. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission / E. T. H. Molenaar, A. E. Voskuyl, H. J. Dinant, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – No. 50. – P. 36–42.

95. Naredo, E. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography / E. Naredo, G. Bonilla, F. Gamero, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2005. – No. 64. – P. 375–381.

96. Naredo, E. Longitudinal Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammatory Activity in Early Rheumatoid Arthritis: Predictive Value in Disease Activity and Radiologic Progress-

sion / E. Naredo, Paz Collado, Cruz, et al. // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. – Feb. 15, 2007. – Vol. 57, No. 1. – P. 116–124. – DOI 10.1002/art.22461.

97. Naredo, E. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis / E. Naredo, I. Möller, A. Cruz, et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – No. 58. – P. 2248–2256. – doi: 10.1002/art.23682.

98. Naredo, E. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis / E. Naredo, L. Valor, I. de la Torre, et al. // *Rheumatology*. – 2015. – doi: 10.1093/rheumatology/kev006.

99. Naredo, E. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? / E. Naredo, L. Valor, I. De La Torre, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 512–517.

100. Naredo, E. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis / E. Naredo, M. Rodriguez, C. Campos, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – No. 59. – P. 515–522. – doi: 10.1002/art.23529.

101. Newman, J. S. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. force / J. S. Newman, T. J. Laing, C. J. McCarthy, et al. // *Radiology*. – 1996. – No. 198. – P. 582–584. – doi: 10.1148/radiology.198.2.8596870.

102. Nguyen, H. 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 / H. Nguyen, A. Ruysen-Witrand, F. Gandjbakhch, et al. // *Rheumatology*. – 2014. – No. 53. – P. 2110–2118. – doi: 10.1093/rheumatology/keu217.

103. Ohrndorf, S. Detailed Joint Region Analysis of the 7-Joint Ultrasound Score: Evaluation of an Arthritis Patient Cohort over One Year / S. Ohrndorf, B. Halbauer, P. Martus, et al. // *International Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 493848. – 9 pages.

104. Ohrndorf, S. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score (US7): results from an inter- and intra-observer study performed by rheumatologists / S. Ohrndorf, I. U. Fischer, H. Kellner, et al. // *Arthritis Care and Research* – 2012. – Vol. 64, No. 8. – P. 1238–1243.

105. Ostergaard, M. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography force / M. Ostergaard, S. J. Pedersen, U. M. Dohn // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2008. – No. 22. – P. 1019–1044. – doi: 10.1016/j.berh.2008.09.014

106. Ozgocmen, S. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission / S. Ozgocmen, H. Ozdemir, A. Kiris, et al. // *South Med. J.* 2008. – No. 101. – P. 240–245.

107. Padovano, I. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects / I. Padovano, F. Costantino, M. Breban, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – No. 75. – P. 1819–1823.

108. Peluso, G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis / G. Peluso, A. Michelutti, S. Bosello, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – No. 70. – P. 172–175.

109. Qvistgaard, E. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique / E. Qvistgaard, H. Røgind, S. Torp-Pedersen, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2001. – No. 60. – P. 690–693.

110. Rahmani, M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging/ M. Rahmani, H. Chegini, S. R. Najafizadeh, et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – No. 29. – P. 883–891.

111. Ramírez, J. Immunopathologic characterization of ultrasound-defined synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission / J. Ramírez, R. Celis, A. Usategui, et al. // *Arthritis Research & Therapy.* – 2016. – No. 18. – P. 74. – doi: 10.1186/s13075-016-0970-9.

112. Ramírez, J. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers / J. Ramírez, V. Ruíz-Esquide, I. Pomés, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – No. 8 (16). – R. 5. – doi: 10.1186/ar4431.

113. Ribbens, C. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor- α treatment: pilot study / C. Ribbens, B. André, S. Marcelis, et al. // *Radiology.* – 2003. – No. 229. – P. 562–569.

114. Riente, L. Ultrasound Imaging for the rheumatologist XXVII. Sonographic assessment of the knee in patients with rheumatoid arthritis / L. Riente, A. Delle Sedie, E. Filippucci, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – No. 28. – P. 300–303.

115. Riente, L. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXXI. Sonographic assessment of the foot in patients with rheumatoid arthritis / L. Riente, A. Delle Sedie, C. A. Scirè, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – No. 29. – P. 1–5.

116. Sakellariou, G. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis / G. Sakellariou, C. A. Scire, S. M. Verstappen, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. – No. 72. – P. 245–249. – doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201817.

117. Salaffi, F. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis / F. Salaffi, A. Ciapetti, S. Gasparini, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – No. 28. – P. 686–694.

118. Saleem, B. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. / B. Saleem, A. K. Brown, M. Quinn, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012 Aug. – No. 71 (8). – P. 1316–1321. – doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548.

119. Saleem, B. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments / B. Saleem, A. K. Brown, H. Keen, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – No. 70. – P. 792–798.

120. Scheel, A. K. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis / A. K. Scheel, K-G. A. Hermann, E. Kahler, et al. // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 733–743.

121. Scire, C. A. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse / C. A. Scire, C. Montecucco, V. Codullo, et al. // *Rheumatology.* – 2009. – No. 48. – P. 1092–1097. – Doi 10.1093/rheumatology/kep171.

122. Senolt, L. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? / L. Senolt, W. Grassi, P. Szodoray // *BMC Medicine.* – 2014. – No. 14. – P. 49. – doi: 10.1186/1741-7015-12-49.

123. Shimamoto, K. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis / K. Shimamoto, T. Ito, Y. Ozaki, et al. // *J. Rheumatol.* – 2013. – No. 40. – P. 1074–1081. – doi: 10.3899/jrheum.121389.

124. Shu, Q. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNF α / Q. Shu, M. A. Amin, J. H. Ruth, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – No. 14 (2). – R. 88. [PubMed: 22534470].

125. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen, R. Landewe, F. C. Breedveld, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – No. 69(6). – P. 964–975. – DOI: 10.1136/ard.2009.126532.

126. Smolen, J. S. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen., D Aletaha, J. W. Bijlma, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – No. 69. – P. 631–637. – doi: 10.1136/ard.2009.123919.

127. Spinella, A. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status / A. Spinella, G. Sandri, G. Carpenito, et al. // *Rheumatol. Int.* – 2012. – No. 32. – P. 3917–3921. – doi: 10.1007/s00296-011-2259-2.

128. Sreerangaiah, D. Quantitative power Doppler ultrasound measures of peripheral joint synovitis in poor prognosis early rheumatoid arthritis predict radiographic progression / Dee Sreerangaiah et al. // *Rheumatology.* – 2016. – No. 55 (1). – P. 89–93. – DOI: 10.1093/rheumatology/kev305.

129. Strunk, J. Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study / J. Strunk, E. Bundke, U. Lange // *Rheumatol. Int.* – 2006. – No. 26(3). – P. 252–256. [PubMed: 15999273].

130. Sudoł-Szopińska, I. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show / I. Sudoł-Szopińska, L. Jans, J. Teh // *Journal of Ultrasonography.* – 2017. – No. 17 (68). – P. 5–16. – doi:10.15557/JoU.2017.0001.

131. Szkudlarek, M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging / M. Szkudlarek, M. Court-Payen, C. Strandberg, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2001. – No. 44. – P. 2018–2023.

132. Szkudlarek, M. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination / M. Szkudlarek, K. Jensen, H. Thomsen, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – No. 8. – R. 52.

133. Szkudlarek, M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination / M. Szkudlarek, E. Narvestad, M. Klarlund, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – No. 50. – P. 2103–2112.

134. Taylor, P. C. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis / P. C. Taylor // *Arthritis Research.* – 2002. – No. 4 (Suppl. 3). – S99–S107. – doi: 10.1186/ar582.

135. Taylor, P. C. 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 / P. C. Taylor, A. Steuer, J. Gruber, et al. // *Arthritis. Rheum.* – 2004. – No. 50. – P. 1107–1116. – doi: 10.1002/art.20123.

136. Terslev, L. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis / L. Terslev, P. von der Recke, A. Savnik, et al. // *J. Rheumatol.* – 2008. – No. 35. – P. 49–53.

137. Terslev, L. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography / L. Terslev, S. Torp-Pedersen, E. Qvistgaard, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – No. 62. – P. 178–181. – doi: 10.1136/ard.62.2.178.

138. Tokai, N. Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for sub-clinical synovitis in rheumatoid arthritis patients / N. Tokai, M. Ogasawara, M. Gorai, et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2015 Jul. – No. 25 (4). – P. 540-5. – doi: 10.3109/14397595.2014.987421 [Epub 2014 Dec 15].

139. Van der Heijde, D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method / D. Van der Heijde // *J. Rheumatol.* – 1999. – No. 26. – P. 743–745.

140. Varsamidis, K. Doppler sonography in assessing disease activity in rheumatoid arthritis / K. Varsamidis, E. Varsamidou, V. Tjetjts, et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – No. 31. – P. 739–743.

141. Ventura-Ríos, L. Grupo Mexicano de Ecografía Musculoesquelética 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 / L. Ventura-Ríos, C. Hernández-Díaz, D. Ferrusquia-Toríz, et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2017 May 5. – doi: 10.1007/s10067-017-3662-1.

142. Vlad, V. Ultrasound in rheumatoid arthritis - volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring BMC / V. Vlad, F. Berghea, S. Libianu, et al. // *Musculoskeletal Disorders.* – 2011. – No. 12 (124). – URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/124>.

143. Vreju, F. A. 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 / F. A. Vreju, E. Filippucci, M. Gutierrez, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016 Jul-Aug. – No. 34 (4). – P. 673–678 [Epub 2016 May 9].

144. Wain, D. L. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis, *Bioscience Horizons* / David Lewis Wain // *The International Journal of Student Research.* – 1 January 2014. – Vol. 7. – doi: hzu005, <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzu005>.

145. Wakefield, R. J. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis / R. J. Wakefield, J. E. Freeston, E. M. Hensor, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – No. 57. – P. 1564–1567.

146. Wakefield, R. J. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI / R. J. Wakefield, J. E. Freeston, P. O'Connor, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – No. 67. – P. 1678–1682.

147. Wakefield, R. J. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology / R. J. Wakefield, P. V. Ballint, M. Szkudlarek et al. // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 (12). – P. 2485–2487.

148. Zhang, L. Y. Correlation between quantitative results of contrast-enhanced ultrasonography and clinical and laboratory indexes for synovium of patients with rheumatoid arthritis / L. Y. Zhang, X. Xiang, Y. J. Tang, et al. // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2014 Nov. – No. 45 (6). – P. 1001–1004.

149. Zufferey, P. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study / P. Zufferey, L. Brulhart, G. Tamborini, et al. // *Joint Bone Spine.* – 2014 May. – No. 81(3). – P. 222–227. – doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.006 [Epub 2013 Nov 5].