

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА
Ольга Геннадьевна

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

Специальность 14.01.22 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный руководитель:

Волков Александр Витальевич,
кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Петров Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Защита состоится « 19 » апреля 2019 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [Насонов, 2008]. В настоящее время основная цель терапии РА – достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии [Насонов, 2008, Smolen, 2010].

Наиболее важной задачей считается не только ранняя диагностика РА, 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 [Ostergaard, 2008].

Оценку выраженности заболевания и эффективности проводимой терапии при РА проводят с помощью общепринятых комбинированных индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI) [Anderson, 2011]. 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 [Colebatch, 2013; De Jong, 2012; Marks, 2015; Zhang, 2014]. На данный момент УЗ с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно различать активный синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от неактивной пролиферации синовии [Волков, 2010; Naredo, 2008].

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 [Funk-Brentano, 2013; Ivanac, 2015]. 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. Использование УЗ – доступного и относительно недорогого метода значительно увеличивает возможность выявления субклинического синовита у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии [Filippucci, 2006; Fukae, 2013; Taylor, 2004].

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 Европейские рекомендации по использованию инструментальных методов обследования при РА, содержащие лишь общие положения по диагностическим и прогностическим возможностям методов, в т. ч. и УЗ [Colebatch, 2013]. 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 [Funck-Brentano, 2013] и персистирующий синовит, выявляемый при ЭД [Ramírez, 2014]. 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). 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 [Brown, 2008].

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 рентгенологические 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 исследования:

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 клинико-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 оценке воспаления суставов кистей и стоп при РА.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач использована система руководящих принципов, способов и приемов организации и построения теоретической и практической деятельности диссертационного исследования. В качестве основных методов теоретического

познания использовались статистические и сравнительные методы. Основным эмпирическим методом было наблюдение. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных УЗ суставов кистей и стоп при РА.

Диссертационная работа выполнена в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой 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) [Каратеев, 2013], прошедшие УЗ и рентгенологическое исследование суставов в первый год наблюдения.

Из 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. 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).

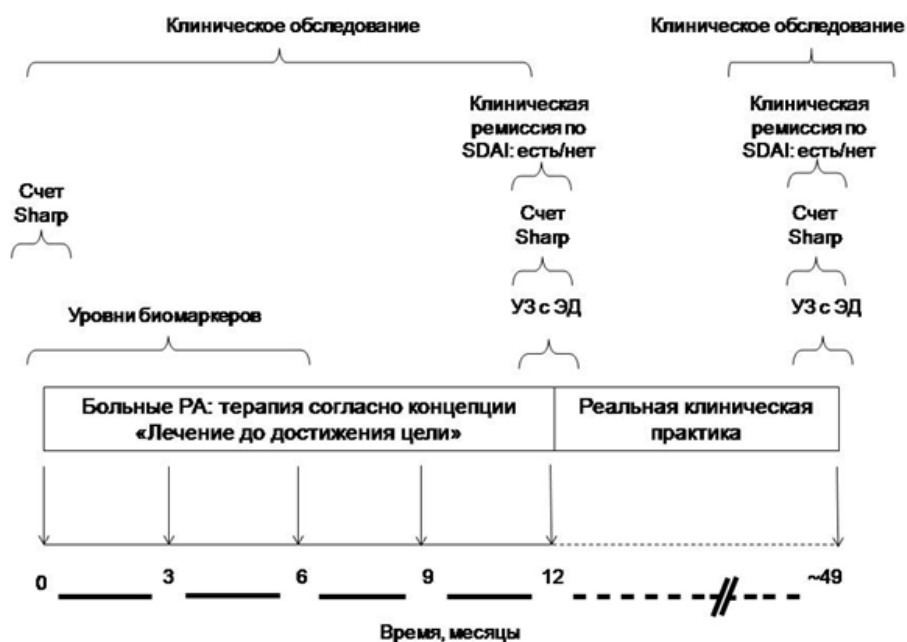


Рисунок 1. Структура исследования

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. Для оценки взаимосвязи УЗ и эрозивных изменений в течение года наблюдения и 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 групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика больных

Параметры	Группы пациентов		
	n=38	n=85	n=76
Возраст, лет, Ме [25; 75 перцентиль]	55 [48; 62]	53 [44; 61]	53,5 [44,5; 61]
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	8,0 [5,0; 11,0]	8,0 [4; 24]	6,5 [4; 22]
Число припухших суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	9 [5; 13]	10 [5; 12]	8 [5; 12]
Число болезненных суставов, Ме [25; 75 перцентиль]	10,5 [6; 17]	10 [6; 15]	10 [5,5; 16]
DAS 28, Ме [25; 75 перцентиль]	5,91 [4,76; 6,41]	5,6 [4,79; 6,33]	5,62 [4,69; 6,33]
SDAI, Ме [25; 75 перцентиль]	37,65 [20,75; 42,9]	29,49 [20,2; 41,96]	29,65 [19,87; 41,98]
Активность по SDAI, степень 0/1/2/3	0/1/12/25	1/1/32/51	1/1/28/46
СДАИ, Ме [25; 75 перцентиль]	32,05 [17; 41,9]	27 [19,2; 37,5]	27,7 [18,1; 38]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	28 [17; 44]	35 [10; 50]	34,5 [9,5; 50,5]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	27,9 [6,7; 48,5]	13,5 [1,8; 39,4]	11,4 [1,55; 38,05]
РФ+, n	90%	74 (87%)	66 (87%)
АЦЦП+, n	95%	71 (84%)	63 (83%)

Первый год наблюдения лечение пациентов осуществлялось согласно концепции «лечение до достижения цели» [Каратеев, 2013]. Конечной точкой исследования являлось достижение пациентами ремиссии по индексу SDAI ($< 3,3$). В дальнейшем ведение и лечение пациентов осуществлялось в реальной клинической практике.

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

На фоне терапии «лечение до достижения цели» отмечалась выраженная клиническая, лабораторная динамика, также ответ на терапию иллюстрирует динамика комбинированных индексов активности. К году наблюдения 34 пациента из 85 (40%) достигли клинической ремиссии.

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). Лабораторное обследование всех пациентов включало: клинический анализ крови с определением СОЭ стандартным международным методом по Вестергрену, определение сывороточной концентрации СРБ, IgM РФ и количественное определение АЦЦП. 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 (BIORAD, США) в группе на 38 пациентов [Новиков, 2013; Авдеева, 2014]. 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 мультичастотного линейного датчика (10–18МГц) с техникой энергетического Допплера (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 (B-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [Wakefield , 2005;

Nguyen,2014]. В режиме СШ и ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовиоцитной оболочки и ее гиперваскулярных потоков, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. 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, без нарастания эрозивных изменений, интерпретировалось как «УЗ-ремиссия». 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) использовался счет количества суставов с эрозиями в одноименных суставах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием общепринятых методов 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 – Алтмана. Чувствительность, специфичность, положи-

тельная 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 и 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.

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-анамнестического 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. Глухой произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ Statistica 6.0 и SPSS Statistica. По ре-

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. 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).

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Ультразвуковые предикторы прогрессирования ревматоидного артрита.

Связь биомаркеров и УЗ признаков воспаления проанализирована у 38 больных ранним РА (таблица 1). 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. Для оценки возможности прогнозирования эффективности терапии на основе определения исходных клинико-лабораторных параметров, пациенты были разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием активного синовита к году наблюдения. Исходно и через 12 месяцев различия между группами по клиническим индексам активности и лабораторным показателям отсутствовали, а через 3 и 6 месяцев терапии достоверные различия выявлены только для двух «провоспалительных» цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- α . Установлено, что в группе пациентов с активным синовитом, исходная концентрация ИЛ-6 была достоверно выше ($p = 0,025$), а повышение исходного уровня ФНО- α приближалось к достоверному ($p = 0,06$). Через 6 месяцев терапии уровень ФНО- α в группе с активным 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 ($p = 0,045$). Проведенный ROC-анализ подтвердил эти различия (таблица 2).

Таблица 2 – Параметры характеристических кривых концентрации ИЛ-6 и ФНО- α в зависимости от наличия активного синовита через 12 месяцев на фоне терапии у пациентов с РА

	Площадь под кривой	p	95%-й ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ-6 (исходно)	0,720	0,025	0,555–0,886	46,02 пг/мл	71,4	66
ФНО- α (исходно)	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

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) активным синовитом на фоне терапии, несмотря на достижение клинической ремиссии.

Оценка связи клинических проявлений и УЗ признаков воспаления проведена у 85 пациентов с РА (таблица 1). 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), так и по абсолютному количеству.

Через 12 месяцев терапии у 34 больных отмечалась клиническая ремиссия (40%) по индексу SDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам ультразвукового исследования: признаки синовита по 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]. Через год от начала терапии ультразвуковая ремиссия была выявлена у 13 больных из 85 (15%), и только у 6 больных (7%) с клинической ремиссией по индексам SDAI. При этом у 46 больных через 12 месяцев терапии отсутствовали признаки «активного» синовита по данным ЭД.

Нами проведена оценка различий УЗ параметров и комбинированных индексов активности в зависимости от достижения клинической ремиссии по индексам DAS, SDAI и CDAI (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-инструментальные различия в группах больных, в зависимости от активности по данным индексов к 12-му месяцу терапии. Ме [25; 75 перцентиль], показатели SDAI округлены до целых значений

	DAS28 > 2,6, n = 51	DAS28 < 2,6, n = 34	SDAI > 3,3, n = 51	SDAI ≤ 3,3, n = 34	CDAI > 2,8, n = 53	CDAI ≤ 2,8, n = 32
до терапии						
СШ	6 [4; 9]	6,5 [4; 9]	7 [5; 11]	6,0 [4; 7]	7 [5; 10]	6 [3,5; 8]
ЭД	2 [1; 5]	2,5 [0,5; 7]	3 [1; 5]	2 [0; 6]	2 [1; 5]	2 [1; 6,5]
SDAI	33 [24; 46]	22[17; 36]**	33 [24; 47]	24 [17; 38]*	33 [24; 47]	21 [17; 38]*
3 месяца						
СШ	5,5 [3; 8]	5 [4; 7,5]	6 [3; 9]	4 [3; 6]*	6 [3; 9]	4 [3; 6]*
ЭД	2 [0; 4]	1,5 [0; 4]	2 [1; 4]	1 [0; 3]	2 [1; 4]	1 [0; 3]
SDAI	16 [10; 30]	15 [11; 24]	21 [11; 33]	11,2 [5; 22]**	20 [11; 33]	11 [5; 23]**
6 месяцев						
СШ	5 [2; 8]	3 [2; 5]*	5 [3; 8]	3 [2; 4]*	5 [3; 8]	3 [2; 4]**
ЭД	1 [0; 3]	0,5 [0; 2]	1 [0; 3]	0 [0; 2,5]	1 [0; 3]	0,5 [0; 3]
SDAI	8 [4; 24]	8 [4; 13]	10 [4; 26]	7 [4; 12]*	10 [5; 24]	7 [3; 10]*
9 месяцев						
СШ	5 [3;7]	3 [2; 5,5]	5 [3; 8]	3 [2; 5]**	5 [3; 8]	3 [2; 5]**
ЭД	1 [0; 2]	0 [0; 1,5]	1 [0; 2]	0 [0; 2]	1 [0; 2]	0 [0; 2]
SDAI	9 [5;15]	4 [2; 8]**	10 [6;17]	3 [2; 5]**	10 [6; 16]	2 [1; 6]**
12 месяцев						
СШ	5 [2; 8]	3 [1; 4]**	5 [2; 8]	2 [1; 4]**	5 [3; 8]	2 [1; 4]**
ЭД	0 [0; 2]	0 [0; 1]	1 [0; 3]	0 [0; 1]*	1 [0; 3]	0 [0; 1]**
SDAI	10 [8; 19]	2 [1; 3,]**	10 [6; 19]	2 [1; 2]**	10 [6; 19]	2 [1; 2]**

Примечание: * p<0,05, **p<0,01

Достоверные различия УЗ признаков воспаления в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по разным индексам активности, выявляются для CDAI и SDAI с 3-го по 12-ый месяц наблюдения для СШ, а 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 3).

Нами были проанализированы предикторы клинического ответа на 1 год от начала терапии. Значимыми предикторами в бинарной логистической регрессии с удовлетворительными значениями чувствительности и специфичности были ЧБС на 9-м месяце ОШ 1,38 (95%-й ДИ 0,90; 2,12, $p = 0,000$), СРБ на момент старта терапии ОШ 1,04 (95%-й ДИ 1,01; 1,06, $p = 0,000$), СШ на 9-м месяце от начала терапии ОШ 1,21 (95%-й ДИ 0,91; 1,64, $p = 0,000$). Применение многовариантной логистической регрессии, позволило создать математическую модель, включающую клинические, лабораторные, и УЗ признаки (таблица 4).

Таблица 4 – Прогностическая модель 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		

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, более близкой к ЧПС. Также не установлена связь исходных значений комбинированных индексов и их динамики с активным синовитом при УЗ.

За время наблюдения прогрессирование деструктивных изменений суставов по данным рентгенографии было зафиксировано у 10 (13%) больных. 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].

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. 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 (ОШ 2,97 95%-й ДИ 0,707–12,53, $p = 0,12$), однако результат не был достоверным (Рисунок 2).

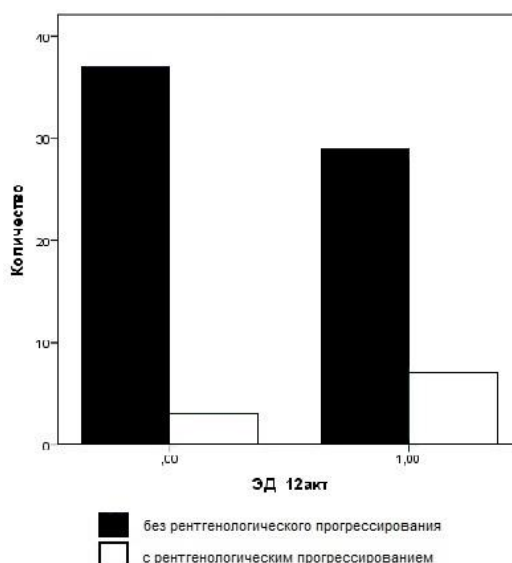


Рисунок 2. Связь эрозивных изменений по данным рентгенографии и активным синовитом к 12-му месяцу терапии. $\chi^2 = 2,37$; $p = 0,121$

При проведении ROC-анализа также было подтверждено, что 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 3).

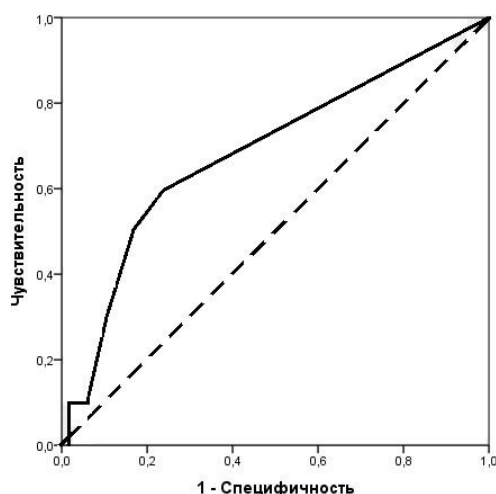


Рисунок 3. Связь активного синовита и рентгенологического прогрессирования

Таким образом, при оценке годового рентгенологического прогрессирования выявлена его взаимосвязь с персистенцией активного синовита, прогностическое 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.

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

Для оценки возможности применения УЗ в диагностике эрозивных изменений сопоставлены два метода – ультразвуковой и рентгенологический - на всех этапах наблюдения у 76 пациентов с РА (Таблице 1).

Отмечается наличие достоверной корреляционной связи между значениями количества суставов с эрозиями, оцененными двумя методами, более выраженная на момент окончания исследования (Таблица 5).

Таблица 5 – сравнительная оценка эрозивных изменений в суставах кистей и стоп (анализ Блэнда – Альтмана)

Период наблюдения	r	p	r ²	Bias	95%-й ДИ
До терапии	0,36	0,01	0,22	-0,38	-0,13; -0,63
Через 1 год	0,29	0,01	0,15	-1,15	-0,79; -1,5
Через 4 года	0,39	0,000	0,33	-1,52	-0,73; -2,32

Были построены диаграммы Блэнда – Альтмана, отражающие зависимость различий между результатами УЗ и рентгенографии от среднего значения количества суставов с эрозиями, полученных двумя методами (одна из диаграмм представлена на рисунке 4).

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. 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 4).

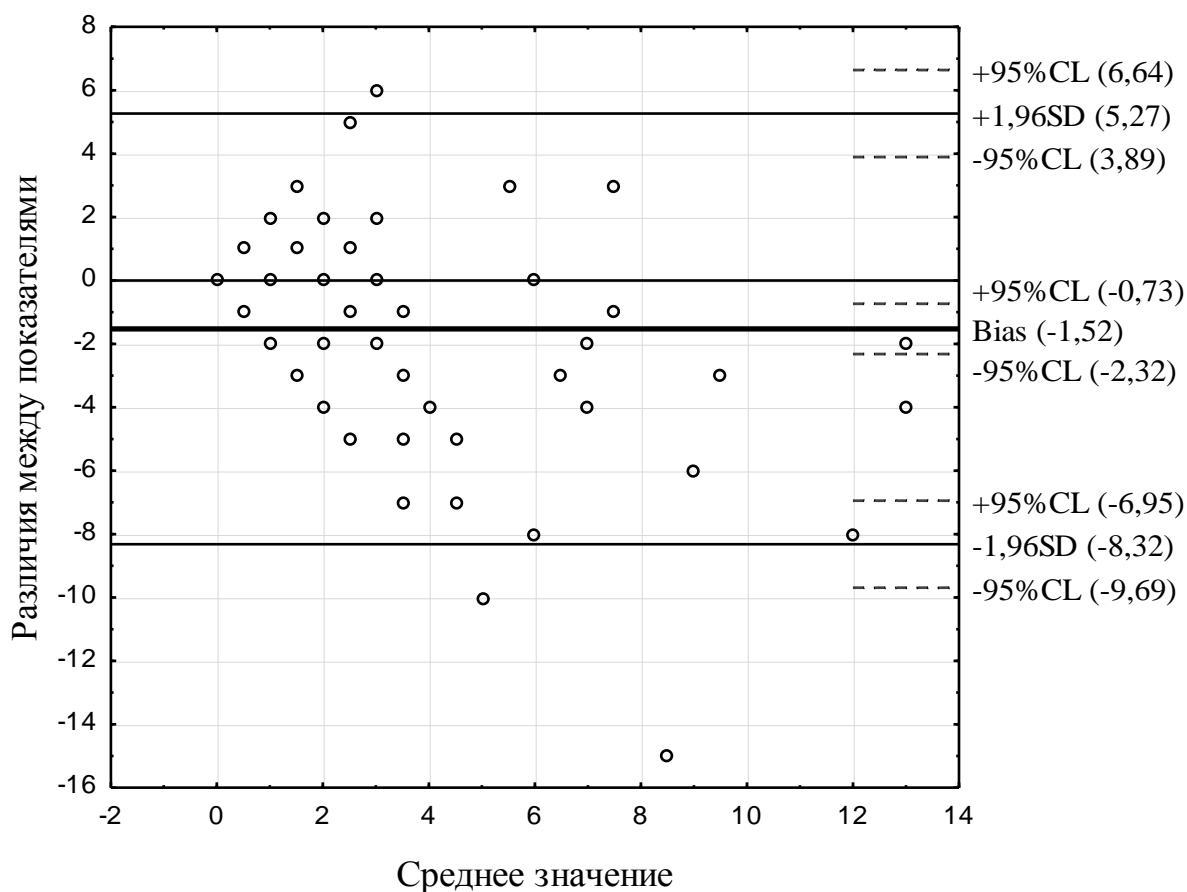


Рисунок 4. Диаграмма сравнения результатов УЗ и рентгеновского методов определения количества суставов с эрозиями на момент окончания наблюдения (метод Блэнда – Альтмана)

Таким образом, анализ Блэнда – Альтмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения деструктивных процессов при РА: средняя разность между измерениями равна $-1,52$, стандартное отклонение разностей составило $3,47$, что сопоставимо по сравнению с самими значениями, выявлена зависимость разности измерений от среднего значения.

Таким образом, измерения, полученные двумя способами, не согласуются друг с другом. Обнаружение эрозивных изменений суставов кистей и стоп при УЗ не является эквивалентом рентгенологического метода.

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

Для создания комбинированного индекса прогнозирования течения ревматоидного артрита с помощью клинико-инструментальных и лабораторных показателей при годичном наблюдении, 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, влияющих на конечную точку, был проведен корреляционный анализ активности заболевания через год от начала терапии (SDAI) и суммы эрозий по Шарпу, который связи этих признаков не обнаружил.

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии значимым предиктором прогрессирования эрозивных изменений суставов 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, 95%-й ДИ: 1,015–2,74; $p = 0,04$), на 6 месяце (ОШ = 1,58, 95%-й ДИ: 1,031–2,421; $p = 0,033$).

При помощи многовариантной логистической регрессии создана прогностическая модель для определения вероятности рентгенологического прогрессирования к году наблюдения. 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 6).

Таблица 6 – Прогностическая модель рентгенологического прогрессирования 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		

Данная математическая модель в большей степени свидетельствует от связи активного синовита и деструктивных изменений, чем является предикторной, поскольку один из УЗ показателей совпадает по времени с конечной точкой исследования. Значимые во временной зависимости признаки были выявлены при 4-х летнем наблюдении, на момент окончания исследования.

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 выявления факторов, влияющих на итоговый результат, был проведен корреляционный анализ для установления взаимосвязи активности заболевания на момент окончания исследования (SDAI) и суммы эрозий по Шарпу. Эта зависимость была подтверждена.

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии 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 мес. 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, 95%-й ДИ: 1,07–6,75; $p = 0,03$ и ОШ = 2,6, 95%-й ДИ: 1,045–6,593; $p = 0,04$, соответственно).

Для создания комбинированной клинико-лабораторно-ультразвуковой прогностической модели рентгенологического прогрессирования на момент окончания исследования нами был проведен пошаговый анализ переменных изучаемых нами (аналогичных полученным в бинарной модели) при помощи регрессии Кокса. В процессе формирования модели из пошагового анализа исключались незначимые показатели, а также оказывавшие взаимное влияние. Были сформированы две статистически 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.

Первая прогностическая модель включает 2 клинических и 1 инструментальную переменную для выявления пациентов с возможным рентгенологическим прогрессированием (Таблица 7). Данная модель продемонстрировала приемлемую значимость: $R^2 = 0,60$.

Таблица 7 – 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 предикторы рентгенологического прогрессирования РА (Таблица 8). Данная модель продемонстрировала приемлемую значимость: $R^2 = 0,69$.

Таблица 8 – Прогностическая модель № 2 выявления эрозивных изменений к моменту окончания исследования в группе с ранним РА

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
СОЭ 3 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%		

При проведении статистического анализа методом бинарной логистической регрессии не было выявлено значимых предикторов клинического ответа к моменту окончания исследования. Проведенный многофакторный анализ не привел к созданию прогностической модели достижения клинической ремиссии по SDAI.

Проанализирована связь достижения УЗ-ремиссии и «неактивного» синовита через год терапии с рентгенологическим исходом на момент окончания исследования. 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.

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 прогностическую роль УЗ в совокупности с общепринятыми клинико-лабораторными параметрами (ЧБС и СОЭ). 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.

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 и 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%-й 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%-й 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%-й ДИ 1,08-9,20, $p = 0,035$) при раннем РА.

5. Синовит по ЭД, выявляемый исходно, в 3,68 раз (95%-й 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%-й 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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / **О.Г. Алексеева**, А.А. Новиков, М.В. Северинова, А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. -№5. – С. 485-492.

2. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / **О.Г. Алексеева**, М.В. Северинова, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. -№6. – С. 596-602.

3. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом / **О.Г. Алексеева**, М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лу-

чихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. -№3. – С. 304-311.

4. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов / **О.Г. Алексеева** // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. -№1. – С. 82-92.

Другие публикации

1. Ultrasonography changes correlated with pro-inflammatory cytokines levels in patients with early rheumatoid arthritis / **О. Alekseeva**, M. Severinova, O. Pushkova, A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Luchikhina, D. Karateev, A. Volkov //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74. – P. 678.

2. The relationship of ultrasonic signs of inflammation and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis / **О. Alexeeva**, M. Severinova, A. Smirnov, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Luchikhina, D. Karateev, A. Volkov, E. Nasonov //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 75. – P. 460.

3. Вклад персистирующего воспаления в деструктивные изменения у пациентов с ревматоидным артритом / **О.Г. Алексеева**, М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — Прил. Материалы III Евраз, конгресса ревматологов. — 2016. — С. 20-22.

4. Ультразвуковые признаки воспаления и рентгенографическое прогрессирование у пациентов с ревматоидным артритом / **О.Г. Алексеева**, М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А.Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2016. – С. 10–12.

5. Ультразвуковые признаки деструктивных изменений как способ прогнозирования рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом (РА) / **О.Г. Алексеева**, А.В. Смирнов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2017. – С. 13–14.

6. Взаимосвязь биомаркеров, ультразвуковых признаков поражения суставов и рентгенологической прогрессии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) / **О.Г. Алексеева**, А.В. Смирнов, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Прил. № 2 - Т. 55. - №5. – С.4.

7. Is it possible to replace the radiological assessment of destructive changes in rheumatoid arthritis (RA) by ultrasound (US) examination?» / **O. Alexeeva**, A. Smirnov, A. Volkov, E. Nasonov. //Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – Vol.36 – N. 1 - P. 70.

8. Ultrasonography in the detection of joint destruction in RA patients: a comparison with conventional radiography» / **O. Alexeeva**, A. Smirnov , S. Glukhova, A. Volkov, E. Nasonov. //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – P. A814.

9. Relationship of biomarkers, ultrasound signs of joint damage and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis (RA) / **O. Alexeeva**, A. Smirnov, S. Glukhova, A. Volkov, E. Nasonov //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – P. A1321.

АЛЕКСЕЕВА

Ольга Геннадьевна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 07.02.2019.

Формат х/. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.

Типография.

индекс, г. Москва, ул., д. .