

Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

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

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991 Москва, ул. Трубечкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow

115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow

119991

Контакты: Александр Витальевич Волков; sandyvlik@yahoo.com

Contact: Aleksandr Volkov; sandyvlik@yahoo.com

Поступила 06.10.15

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений. Основная цель терапии РА — достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов. **Целью** исследования было изучение связи между ультразвуковыми признаками «активного» воспаления и клинико-лабораторными показателями активности у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование включены больные с РА, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Обследовано 105 больных РА (средний возраст 51 год), среди которых 80% были позитивны по ревматоидному фактору (РФ), а 75% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма метотрексата (метод-жект, MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. В дальнейшем к терапии при необходимости присоединяли генно-инженерные биологические препараты. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем через 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Эффективность терапии оценивали с использованием критериев Европейской антиревматической лиги (EULAR) и индексов активности DAS28, CDAI и SDAI. УЗИ кистей и стоп 8 суставных зон (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала терапии. Проводилась полуколичественная оценка в режиме серой шкалы (СШ) и ЭД согласно критериям OMERACT.

Результаты и обсуждение. Обнаружены слабые корреляционные связи между параметрами УЗИ и индексами DAS28, SDAI, CDAI. Через 48 нед терапии признаки «активного» синовита по данным ЭД отсутствовали у 54 больных, сохранялись — у 51. Были проанализированы различия клинических, лабораторных и ультразвуковых показателей в зависимости от выявления по данным УЗИ «активного» воспаления через 48 нед лечения. Для показателей СШ и ЭД достоверные различия прослеживались в течение всего периода наблюдения; на 12-й и 48-й неделях терапии выявлялись различия и для уровня СРБ. Различий по клиническим индексам активности обнаружено не было.

Заключение. Исследование подтверждает важную роль УЗИ для оценки активности синовита при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; индексы активности; ультразвуковое исследование; энергетический доплер; ремиссия.

Для ссылки: Алексеева О.Г., Северинова М.В., Демидова Н.В. и др. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):596–602.

ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL MANIFESTATIONS AND ULTRASONIC SIGNS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

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

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease characterized by chronic inflammation of the synovial membrane and a wide range of extra-articular (systemic) manifestations. The main goal of RA therapy is to achieve low disease activity or clinical remission. Power Doppler (PD) ultrasonography (USG) can significantly distinguish between active synovitis (hypervascularization of the synovial membrane) and inactive synovial proliferation. Objective: to investigate the association between the ultrasonic signs of active inflammation and the clinical and laboratory parameters of disease activity in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation included RA patients followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology within the first Russian strategic study of pharmacotherapy for RA — REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis). A total of 105 RA patients (mean age 51 years), among whom 80% were rheumatoid factor (RF)-positive and 75% were anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP)-positive, were examined. In all the patients, methotrexate (metoject, MEDAC, Germany) as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected in an initial dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. Then the therapy was added by biologicals as the need arose. The clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before and then 12, 24, 36, and 48 weeks following treatment. Therapeutic efficacy was evaluated using the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria and activity indices (DAS28, CDAI, and SDAI). USG of eight articular areas (the wrist, second and third metacarpophalangeal, second and third proximal interphalangeal, second and fifth metatarsophalangeal articulations) in the hand and foot of the clinically dominant side was carried out in all the patients prior to treatment and at 12, 24, 36, and 48 weeks after its

initiation. Semiquantitative gray-scale (GS) assessment and PD USG were performed according to the OMERACT criteria.

Results and discussion. Weak correlations were found between USG parameters and DAS28, SDAI, and CDAI. After 48-week therapy, the signs of active synovitis were absent in 54 patients and persisted in 51, as evidenced by PD USG. The differences in clinical, laboratory, and ultrasonic parameters were analyzed in relation to USG evidence for active inflammation following 48 weeks of treatment. There were significant differences in GS and PD scores throughout the follow-up period; there were also differences in C-reactive protein levels at 12 and 48 weeks of therapy. No differences were found in clinical activity indices.

Conclusion. The investigation provides support for the important role of USG in assessing the activity of synovitis in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity indices; ultrasound study; power Doppler; remission.

For reference: Alekseeva OG, Severinova MV, Demidova NV, et al. Association between clinical manifestations and ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):596–602 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-596-602>

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Основная цель терапии РА – достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии [2, 3].

Для оценки выраженности воспаления и эффективности проводимой терапии у пациентов с РА наряду с клинико-лабораторными индексами широко применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) с использованием энергетического доплера (ЭД), позволяющее достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризацию синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов [4–6]. Однако значение УЗИ суставов в качестве «инструмента» ранней диагностики, оценки активности, прогрессирования деструкции суставов и эффективности терапии является предметом интенсивного изучения, а полученные результаты нередко противоречивы. Установлено, что у пациентов с РА клиническая ремиссия по стандартизованным клинико-лабораторным индексам не всегда соответствует критериям ультразвуковой ремиссии и у многих больных отмечаются признаки субклинического синовита [7]. В другом исследовании выявлено наличие васкуляризации синовиальной оболочки суставов, несмотря на клиническую ремиссию по DAS28 [8]. По данным ряда авторов, отмечена связь между «субклиническим» синовитом, выявляемым с использованием УЗИ, и прогрессированием деструкции суставов [9, 10]. Использование ультразвуковых режимов «серой» шкалы (СШ) и ЭД значительно увеличивает возможность обнаружения субклинического «активного» синовита у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии [7, 9–12]. Материалы нашего предыдущего исследования свидетельствуют о связи между «активностью» синовита по данным УЗИ с ЭД и лабораторными биомаркерами воспаления, такими как интерлейкин 6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [13], играющими фундаментальную роль в развитии воспаления суставов при РА.

Целью настоящего исследования была характеристика синовита по данным УЗИ в зависимости от клинико-лабораторных проявлений активности РА, определяемых с использованием стандартизованных индексов на фоне терапии.

Материал и методы

В исследование включено 105 больных РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревма-

тологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит) [14, 15]. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата (БПВП) была назначена подкожная форма метотрексата (МТ) – методжект (MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. В случае отсутствия ремиссии через 3 мес назначались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в большинстве случаев – ингибитор ФНО α адалимумаб, реже – цертолизумаб пэгол. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем через 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [16] и индексы активности DAS28, CDAI и SDAI [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 Ед/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл).

УЗИ кистей и стоп 8 суставных зон (запястья, II, III

пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультисекторного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (В-режим), а также гиперваскуляризация синовиоцитов в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА (n=105)

Параметры	Показатели
Возраст, годы	51 [23; 73]
ЧПС	9 [0; 23]
ЧБС	10 [0; 26]
DAS28	5,65 [3,23; 8,53]
SDAI	33,7 [2,95; 72,1]
CDAI	29,95 [2; 62]
СОЭ, мм/ч	31,9 [0; 100]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]
Счет СШ	8,13 [0; 26]
Счет ЭД	4,32 [0; 23]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4, 5 данные представлены в формате: медиана [25-й; 75-й перцентили]. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов.

Таблица 2. Динамика клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения

Показатель	Базальный	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,63 [4,9; 6,49]	4,35 [3,39; 5,06]	3,19 [2,41; 4,13]	2,9 [2,25; 3,99]	2,76 [1,98; 4,09]
SDAI	32,3 [20,9; 43,97]	14,76 [9,1; 28,19]	7,33 [3,56; 17,42]	6,5 [2,47; 12,42]	5,39 [1,83; 12,95]
CDAI	28,65 [19,75; 39,5]	13,55 [7,8; 26]	7,00 [3,25; 16,5]	6 [2,0; 11,9]	4,05 [1,5; 11,8]
ЧБС	10 [6; 16]	4 [2; 10]	2 [0; 5]	1,5 [0; 4]	1 [0; 3,5]
ЧПС	8 [5; 12]	3,5 [2; 7]	1,5 [0; 3]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
СОЭ, мм/ч	30 [8; 51,5]	14 [4; 27]	12 [0; 26]	14,5 [2; 28]	13 [5,5; 29,5]
СРБ, мг/л	17 [0,25; 39,6]	3,5 [0,4; 9,6]	1,75 [0; 5,25]	1,85 [0; 6,75]	2,9 [0,2; 8,25]
СШ, баллы	7 [4,5; 10]	6 [3; 8]	4 [2,0; 7]	5 [2,0; 7,0]	4 [2,0; 7,0]
ЭД, баллы	2 [1,0; 6,0]	2 [1,0; 4,0]	1 [0,0; 3,0]	1 [0,0; 2,0]	0 [0,0; 2,0]

Таблица 3. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления с клиническими и лабораторными показателями активности РА

Счет по УЗИ	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЭ
ЭД исходно	0,28 (p=0,006)	0,28 (p=0,007)	0,24 (p=0,007)	0,18 (p=0,08)	0,29 (p=0,007)	0,36 (p=0,000)	0,27 (p=0,009)
СШ исходно	0,1 (p=0,34)	0,19 (p=0,07)	0,17 (p=0,1)	0,16 (p=0,12)	0,28 (p=0,007)	0,27 (p=0,008)	0,14 (p=0,18)
ЭД 12 нед	0,19 (p=0,07)	0,19 (p=0,07)	0,18 (p=0,09)	0,19 (p=0,07)	0,24 (p=0,02)	0,22 (p=0,03)	0,25 (p=0,02)
СШ 12 нед	0,2 (p=0,054)	0,2 (p=0,054)	0,19 (p=0,07)	0,22 (p=0,035)	0,27 (p=0,01)	0,12 (p=0,25)	0,12 (p=0,25)
ЭД 24 нед	0,11 (p=0,31)	0,11 (p=0,28)	0,15 (p=0,16)	0,06 (p=0,56)	0,14 (p=0,19)	0,32 (p=0,002)	0,2 (p=0,06)
СШ 24 нед	0,15 (p=0,15)	0,2 (p=0,06)	0,23 (p=0,04)	0,07 (p=0,5)	0,25 (p=0,01)	0,11 (p=0,31)	-0,02 (p=0,85)
ЭД 36 нед	0,24 (p=0,03)	0,09 (p=0,42)	0,24 (p=0,02)	0,21 (p=0,05)	0,23 (p=0,03)	0,19 (p=0,08)	0,37 (p=0,000)
СШ 36 нед	0,27 (p=0,01)	0,32 (p=0,02)	0,32 (p=0,002)	0,38 (p=0,000)	0,3 (p=0,004)	0,16 (p=0,13)	0,34 (p=0,000)
ЭД 48 нед	0,22 (p=0,04)	0,26 (p=0,01)	0,25 (p=0,01)	0,12 (p=0,23)	0,19 (p=0,06)	0,34 (p=0,000)	0,11 (p=0,3)
СШ 48 нед	0,37 (p=0,000)	0,41 (p=0,000)	0,39 (p=0,000)	0,36 (p=0,000)	0,32 (p=0,02)	0,37 (p=0,000)	0,16 (p=0,13)

Clinical Trials) [18, 19]. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовии, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. УЗИ проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) 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 $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии, по результатам УЗИ, у 83% пациентов имел место «активный» синовит по данным ЭД, а по данным СШ признаки синовита выявлены у 91% пациентов. Как видно из табл. 2, через 48 нед отмечена достоверная положительная динамика клинических и лабораторных показателей активности ($p < 0,001$ во всех случаях). У 48 (46%) больных достигнута клиническая ремиссия по индексу DAS28, у 47 (45%) – по индексу SDAI и у 45 (43%) – по индексу CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам УЗИ. Так, по данным СШ выраженность синовита снизились с 7 до 4 баллов, а по данным ЭД – с 2 до 0 (см. табл. 2). При этом отмечена корреляция между динамикой пока-

зателей УЗИ и ЭД и клинико-лабораторными параметрами активности РА (табл. 3) как до начала терапии, так и в динамике, через 24, 36 и 48 нед. В то же время признаки ультразвуковой «ремиссии» выявлены только у 7 (5%) больных с клинической ремиссией по всем используемым индексам активности.

В зависимости от наличия активного синовита все пациенты были разделены на две группы (табл. 4). Как видно из таблицы, различия в группах больных с активным ультразвуковым синовитом и без него к 48-й неделе терапии для показателей СШ и ЭД прослеживаются в течение всего периода наблюдения и в большей степени коррелируют с динамикой СРБ, чем клиническими индексами активности и СОЭ.

Как видно из табл. 5, у пациентов, достигших клинической ремиссии, исходные значения индексов активности были достоверно ниже, чем у пациентов, не достигших ремиссии. Через 12 нед в группах больных с ремиссией по DAS28 и без нее различия выявлены только в отношении лабораторных биомаркеров воспаления (уровень СРБ и СОЭ), а в группах с ремиссией по CDAI и без нее сохранялись различия по индексам активности на всем протяжении периода наблюдения. Различия по индексу DAS28 в группах с ремиссией по SDAI и без нее появляются на 12-й неделе лечения, а в группах с ремиссией по DAS28 и без нее – к 24-й неделе. С 36-й недели наблюдения отмечались различия между группами по всем исследуемым клиническим параметрам. Следует отметить, что достоверные различия в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по разным клиническим индексам активности, выявляются по данным СШ только на 36-й и 48-й неделях. При использовании ЭД на 48-й неделе отмечались различия только между группами с ремиссией и без нее по CDAI.

Обсуждение

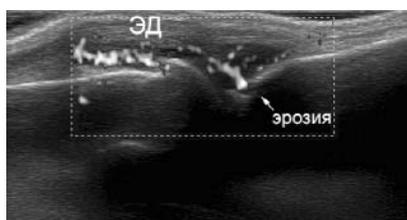
Применение для лечения РА широкого спектра противовоспалительных препаратов диктует необходимость разработки объективных методов оценки эффективности лечения и «предикторов» клинической ремиссии, достижение которой является основной целью терапии согласно концепции «Лечение до достижения цели» [3]. Однако отсутствие воспалительной активности по данным клинических индексов не всегда означает отсутствие воспаления суставов. Полагают, что УЗИ суставов имеет серьезный потенциал в отношении обнаружения «субклинического» синовита [20]. В связи с этим в последнее время проведено большое количество исследований, где помимо клиничко-лабораторной оценки активности РА, в том числе в динамике на фоне противовоспалительной терапии, использовано УЗИ [9, 10, 21–28].

В нашей работе при сопоставлении динамики клиничко-лабораторных признаков активности воспаления с данными УЗИ обнаружена умеренная связь этих показателей. Сходные результаты представили С.А. Scire и соавт. [23], которые выявили умеренную корреляцию показателей ЭД и СШ и уровня СРБ и СОЭ у пациентов с ранним активным РА. При достижении клинической ремиссии клиничко-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 [24, 25]. В то же время, по результатам исследования Н. Hartman и соавт. [26], не было выявлено связи между активностью синовита по данным УЗИ, уровнем СРБ и СОЭ. E. Filippucci и соавт. [27] отметили тенденцию к ассоциации параметров ЭД и DAS28 только на 2-й неделе наблюдения. Сходные данные об отсутствии достоверной корреляции между динамикой клиничко-лабораторных признаков и показателей УЗИ получены М. Natta и соавт. [28].

Поиск маркеров прогноза и исходов РА способствовал включению УЗИ в программы оценки эффективности противовоспалительных препаратов при РА. Например, по данным Р.С. Taylor и соавт. [29], у пациентов с РА, получающих комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α инфликсимабом, обнаружены

Таблица 4. Динамика показателей воспалительной активности в группах больных с активным ультразвуковым синовитом и без него через 48 нед

Показатель	Группа 1 (синовит есть; n=51)	Группа 2 (синовита нет; n=54)	p
Исходно			
Счет СШ	7 [5; 13]	6 [4; 9]	0,038
Счет ЭД	4 [1; 8]	2 [1; 5]	0,011
DAS28	5,88 [4,8; 6,48]	5,31 [5,0; 6,5]	0,43
SDAI	34,26 [22,5; 45,3]	29,49 [20,1; 41,96]	0,31
CDAI	30,0 [20,6; 40,0]	28,3 [18,7; 39,0]	0,59
СОЭ, мм/ч	30,0 [17,0; 55,0]	25,0 [7,0; 41,0]	0,23
СРБ, мг/л	21,0 [2,8; 41,6]	10,5 [0; 38,8]	0,28
12 нед			
Счет СШ	7 [4; 9,5]	4 [2; 7]	0,000
Счет ЭД	4 [1; 6]	1 [0; 2]	0,000
DAS28	4,22 [3,39; 5,32]	3,98 [3,39; 5,04]	0,47
SDAI	17,87 [9,8; 29,35]	12,97 [8,4; 27,16]	0,45
CDAI	16,0 [7,8; 26,0]	12,0 [7,8; 26,0]	0,82
СОЭ, мм/ч	16,0 [10,00; 24,00]	10,0 [0; 30,0]	0,39
СРБ, мг/л	5,0 [1,5; 11,5]	1,9 [0; 8,5]	0,03
24 нед			
Счет СШ	5 [3; 9]	3 [2; 6]	0,000
Счет ЭД	2 [0; 5]	1 [0; 2]	0,000
DAS28	3,28 [2,3; 4,29]	3,17 [2,76; 4,1]	0,7
SDAI	8,45 [3,04; 17,57]	6,85 [3,99; 15,01]	0,96
CDAI	8,0 [2,5; 16,5]	6,5 [3,7; 14,6]	0,74
СОЭ, мм/ч	15,0 [5,0; 26,0]	12,0 [0; 26,0]	0,23
СРБ, мг/л	2,2 [0,3; 8,0]	1,5 [0; 3,7]	0,19
36 нед			
Счет СШ	6 [4; 9]	3 [2; 5]	0,000
Счет ЭД	2 [1; 6]	0 [0; 1]	0,000
DAS28	2,93 [2,22 ;4,51]	2,89 [2,1; 3,7]	0,47
SDAI	6,07 [3,6; 13,2]	6,1 [1,89; 12,3]	0,45
CDAI	6,5 [3,3; 12,0]	5,0 [1,8; 11,0]	0,31
СОЭ, мм/ч	16,0 [2,00; 28,0]	14,0 [0; 28,0]	0,81
СРБ, мг/л	4,4 [0,3; 16,4]	1,2 [0; 5,0]	0,052
48 нед			
Счет СШ	6 [3; 8]	3 [1; 5]	0,000
Счет ЭД	2 [1; 4]	0 [0; 0]	0,000
DAS28	2,88 [2,48; 4,16]	2,56 [1,68; 4,02]	0,13
SDAI	6,1 [3,6; 13,1]	2,58 [1,57; 12,8]	0,058
CDAI	5,7 [3,0; 11,0]	2,5 [1,1; 12,0]	0,07
СОЭ, мм/ч	12,0 [6,0; 36,0]	14,0 [0; 28,0]	0,5
СРБ, мг/л	6,0 [0,3; 16,4]	1,7 [0; 4,9]	0,007



Активный синовит II пястно-фалангового сустава с развитием поверхностной эрозии у пациентки с РА

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 ультразвукового синовита и прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, продемонстрирована в исследованиях других авторов [30, 31].

Таблица 5. Клинические, лабораторные и ультразвуковые показатели у больных, достигших и не достигших ремиссии через 48 нед

Показатель	DAS28>2.6 (n=57)		DAS28<2.6 (n=48)		SDAI>3.3 (n=58)		SDAI<3.3 (n=47)		CDAI>2.8 (n=60)		CDAI<2.8 (n=45)		p
		p		p		p		p		p		p	
Исходно													
Счет СШ	6 [4; 10]	0,89	7 [4; 12]	0,89	7 [4; 12]	0,89	7 [4; 12]	0,89	7 [4; 11,5]	0,5	7 [4; 11,5]	0,5	0,62
Счет ЭД	3 [1; 5]	0,77	2 [1; 7]	0,77	3,5 [1; 6]	0,77	2 [1; 7]	0,77	3 [1; 5,5]	0,87	2 [1; 7,5]	0,87	0,68
DAS28	5,88 [5,2; 6,7]	0,004	5,1 [4,3; 5,98]	0,004	5,83 [4,93; 6,67]	0,004	5,27 [4,79; 6,32]	0,012	5,83 [4,91; 6,67]	0,12	5,26 [4,9; 6,17]	0,12	0,12
SDAI	36,81 [26,34; 47]	0,000	22,27 [16,98; 38,58]	0,000	34,74 [24,5; 47]	0,000	25,68 [18,79; 38,58]	0,001	34,74 [24,4; 48,98]	0,01	25,69 [18,96; 38,4]	0,01	0,01
CDAI	32,0 [23; 45,2]	0,001	21 [16; 34]	0,001	31,25 [22; 42,5]	0,001	23,1 [16,5; 37,5]	0,003	31,25 [22; 43]	0,03	23,1 [16,6; 37,25]	0,03	0,02
СОЗ, мм/ч	38 [20,0; 57,0]	0,000	17 [0; 35]	0,000	36,5 [17,0; 55,0]	0,000	18,5 [0; 35,0]	0,002	35,0 [17,0; 55,0]	0,002	18,5 [0; 36,0]	0,002	0,004
СРБ, мг/л	21,0 [5; 50,7]	0,02	8,8 [0; 28,8]	0,02	23,8 [6,5; 44,6]	0,02	6,9 [0; 26,9]	0,003	21,8 [4,95; 44,6]	0,003	7,95 [0; 21,7]	0,003	0,01
12 нед													
Счет СШ	6 [3; 9]	0,66	6 [4; 8]	0,66	7 [4; 12]	0,66	5 [3; 7]	0,09	7 [3; 9,5]	0,09	5 [3; 7]	0,09	0,11
Счет ЭД	2 [1; 5]	0,36	2 [0; 4]	0,36	2 [1; 5]	0,36	2 [0; 4]	0,29	2 [1; 4,5]	0,29	2 [0; 4]	0,29	0,42
DAS28	4,02 [3,39; 5,04]	0,264	3,96 [3,55; 5,08]	0,264	4,06 [3,56; 5,04]	0,264	3,85 [2,99; 5,08]	0,21	4,06 [3,57; 4,97]	0,21	3,85 [2,89; 5,15]	0,21	0,23
SDAI	16 [9,8; 31]	0,15	13,38 [5,51; 24,5]	0,15	17,74 [9,8; 33,49]	0,15	11,95 [5,51; 23,8]	0,03	17,28 [10,3; 32,25]	0,03	11,35 [5,35; 24,15]	0,03	0,03
CDAI	15,0 [8,8; 27,8]	0,17	12,0 [5; 22,8]	0,17	16,0 [8,8; 30,0]	0,17	11,2 [5; 22,8]	0,06	16,45 [8,9; 28,9]	0,06	10,75 [4,75; 23,75]	0,06	0,049
СОЗ, мм/ч	16,0 [8,00; 30,00]	0,04	9 [0; 24]	0,04	16,5 [10,00; 30,00]	0,04	7,5 [0; 22,0]	0,01	16,0 [7,5; 29,00]	0,01	8,5 [0; 24,0]	0,01	0,041
СРБ, мг/л	5,0 [1,2; 10]	0,03	1,6 [0; 7,3]	0,03	5,8 [1,3; 11,0]	0,03	1,2 [0; 5,4]	0,000	5,3 [1,2; 10,55]	0,000	1,25 [0; 5,8]	0,000	0,01
24 нед													
Счет СШ	5 [2; 8,5]	0,23	3 [2; 6]	0,23	5 [3; 8]	0,23	3 [2; 6,5]	0,12	5 [3; 8]	0,12	3 [2; 6]	0,12	0,1
Счет ЭД	1 [0; 4]	0,39	1 [0; 2]	0,39	1 [0; 4]	0,39	1 [0; 3]	0,67	1 [0; 4]	0,67	1,5 [0; 3]	0,67	0,99
DAS28	3,38 [2,71; 4,85]	0,02	3 [2,23; 3,63]	0,02	3,45 [2,69; 4,74]	0,02	3,02 [2,35; 3,6]	0,03	3,45 [2,7; 4,57]	0,03	2,99 [2,29; 3,56]	0,03	0,02
SDAI	8,01 [3,74; 21,79]	0,13	6,76 [3,25; 11,56]	0,13	9,27 [3,61; 20,3]	0,13	6,63 [3,19; 11,56]	0,09	9,91 [3,68; 19,41]	0,09	6,28 [3,08; 9,66]	0,09	0,042
CDAI	8,0 [3,5; 20]	0,09	6,5 [3; 11,08]	0,09	8,4 [3,5; 18]	0,09	5,85 [2,8; 11,08]	0,08	8,75 [3,5; 17,75]	0,08	5,25 [2,4; 8,9]	0,08	0,03
СОЗ, мм/ч	16,0 [6,0; 30,0]	0,01	17 [0; 35]	0,01	15,5 [7,0; 28,0]	0,01	10,0 [0; 18,0]	0,008	14,5 [6,5; 27,5]	0,008	10,0 [0; 20,0]	0,008	0,02
СРБ, мг/л	2,4 [0,4; 7,1]	0,036	0,9 [0; 3,5]	0,036	2,7 [0,4; 8,0]	0,036	0,5 [0; 2,1]	0,000	4,3 [0,95; 8,55]	0,000	0,6 [0; 2,3]	0,000	0,003
36 нед													
Счет СШ	5 [3; 8,5]	0,037	4 [2; 6]	0,037	5 [3; 9]	0,037	3 [2; 6]	0,006	5 [3; 9]	0,006	3 [2; 6]	0,006	0,012
Счет ЭД	1 [0; 2,5]	0,14	0 [0; 2]	0,14	1 [0; 3]	0,14	0 [0; 2]	0,22	1 [0; 3]	0,22	0,5 [0; 2]	0,22	0,39
DAS28	3,62 [2,7; 4,66]	0,000	2,41 [1,77; 2,79]	0,000	3,64 [2,41; 4,66]	0,000	2,44 [1,77; 2,78]	0,000	3,63 [2,44; 4,66]	0,000	2,42 [1,76; 2,79]	0,000	0,000
SDAI	9,63 [5,13; 15,8]	0,000	3,6 [1,78; 7,57]	0,000	10 [5,7; 17,76]	0,000	2,47 [1,3; 6,1]	0,000	9,82 [4,97; 16,78]	0,000	2,27 [1,26; 6,1]	0,000	0,000
CDAI	9,2 [4; 13,8]	0,000	3 [1,5; 6]	0,000	10 [5; 15,0]	0,000	2,0 [1,2; 5,0]	0,000	9,6 [4,35; 14,4]	0,000	2,0 [1,13; 5,25]	0,000	0,000
СОЗ, мм/ч	20,0 [9,00; 30,0]	0,01	10,0 [0; 18,0]	0,01	16,5 [8,00; 30,0]	0,01	10,5 [0; 22,0]	0,04	15,5 [8,00; 30,0]	0,04	11,5 [0; 22,0]	0,04	0,08
СРБ, мг/л	4,4 [0,9; 8,7]	0,000	0,8 [0; 1,9]	0,000	4,8 [1; 8,7]	0,000	0,25 [0; 1,8]	0,000	4,3 [0,95; 8,55]	0,000	0,25 [0; 1,85]	0,000	0,000
48 нед													
Счет СШ	5 [2; 8]	0,000	3 [1; 4,5]	0,000	5,5 [2; 8]	0,000	3 [1; 5]	0,000	5 [2,5; 8]	0,000	3 [1; 5]	0,000	0,000
Счет ЭД	1 [0; 3]	0,22	0 [0; 1]	0,22	1 [0; 3]	0,22	0 [0; 1]	0,06	1 [0; 3]	0,06	0 [0; 1]	0,06	0,049
DAS28	3,86 [2,9; 4,6]	0,000	1,78 [1,53; 2,2]	0,000	3,81 [2,86; 4,6]	0,000	1,88 [1,61; 2,4]	0,000	3,76 [2,77; 4,58]	0,000	1,83 [1,61; 2,31]	0,000	0,000
SDAI	10,8 [5,9; 18,85]	0,000	1,7 [1,1; 2,58]	0,000	10,4 [5,9; 18,85]	0,000	1,66 [1,1; 2,15]	0,000	9,95 [5,73; 18,73]	0,000	1,61 [1,09; 2,06]	0,000	0,000
CDAI	9,8 [5,4; 17,0]	0,000	1,5 [1; 12,5]	0,000	9,65 [5,0; 17,0]	0,000	1,35 [1,0; 2,0]	0,000	9,25 [5,0; 16,6]	0,000	1,15 [0,9; 1,85]	0,000	0,000
СОЗ, мм/ч	24,0 [12,0; 38,0]	0,000	6 [0; 12,0]	0,000	19,0 [8,0; 34,0]	0,000	9,0 [0; 22,0]	0,003	18,0 [6,0; 34,0]	0,003	10,0 [0; 22,0]	0,003	0,01
СРБ, мг/л	6,0 [1,7; 16,4]	0,000	0,3 [0; 2,9]	0,000	5,85 [1,7; 16,4]	0,000	0,3 [0; 2,7]	0,000	5,6 [1,6; 15,8]	0,000	0,5 [0; 2,8]	0,000	0,000

Е. Naredo и соавт. [24] отметили «прогностическое» значение синовита по данным ЭД в отношении клинической активности РА, выявляемой при последующем визите пациента. Сходные данные получены J. Freeston и соавт. [32], которые установили, что активное воспаление по данным ЭД предшествовало обострению РА в процессе динамического наблюдения. В исследовании V. Foltz и соавт. [33] 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, УЗИ 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 [34–37]. 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 [38, 39]. По нашим данным, у больных РА значение ЭД коррелировало с развитием ремиссии только по индексу CDAI, в то время как значения СШ (ковсвенный эквивалент припухлости суставов) отчетливо различались у пациентов в ремиссии по всем использованным клиническим индексам. Сходные данные получены Е. Naredo и соавт. [40], 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.

Оценка ЭД уже в начале терапии позволяет прогнозировать персистирующее течение синовита. Сохраняющаяся активность по данным УЗИ ассоциируется с обострением заболевания при снижении дозы или отмене ГИБП [23, 41]. По данным метаанализа, в который вошло 19 исследований, включавших 1618 больных РА, обнаружение «субклинического» (резидуального) воспаления с помощью УЗИ (см. рисунок) существенно увеличивает риск развития обострения (отношение шансов 3,2) и прогрессирование деструкции суставов (отношение шансов 9,13) [42].

Таким образом, наши результаты и данные других авторов подтверждают важное значение УЗИ как метода, позволяющего объективизировать выраженность воспаления суставов при РА, что создает предпосылки для разработки комбинированных индексов активности этого заболевания [20, 43].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In.: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:515–22. doi: 10.1002/art.23529
- Волков АВ, Осипянц РА. Ультрасонография в ревматологии: возможности применения и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010;(4):36 [Volkov AV, Osipyants RA. Ultrasonography in traumatology: opportunities and prospects of application. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4):36 (In Russ.)].
- Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. *Radiology*. 1996;198:582–4. doi: 10.1148/radiology.198.2.8596870
- Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1061–6. doi: 10.1007/s10067-014-2634-y
- Marks DJ, Holroyd DC, Dimitrov DB, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):746–53. doi: 10.1002/acr.22552
- Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1433–7. doi: 10.1136/ard.2005.044628
- Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
- Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smoldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology*. 2013;52:523–8. doi: 10.1093/rheumatology/kes310
- Hernandez Diaz C, Robles-San Roman M, Vargas A, et al. Subclinical inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission, lack of association between cytokines level and ultrasound-defined synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2: 655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855
- Алексеева ОГ, Новиков АА, Северинова МВ и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):485–92 [Aleksееva OG, Novikov AA, Severinova MV, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485–92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-485-492
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии рев-

- матоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
15. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52:607–614 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–614 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
 16. Fransen J, Stucki G, van Reil P. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
 17. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796–806. doi: 10.1186/ar1740
 18. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–7.
 19. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:733–43. doi: 10.1002/art.20939
 20. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1327–39. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971
 21. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, et al. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1890–6. doi: 10.1093/rheumatology/kev211
 22. Ivanac G, Morovic-Vergles J, Brkljacic B. Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis. *Croat Med J*. 2015;56:280–9 doi: 10.3325/cmj.2015.56.280
 23. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009;48:1092–7. doi: 10.1093/rheumatology/kep171
 24. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Care Res*. 2007;57:116–24. doi: 10.1002/art.22461
 25. Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, et al. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014;8:222–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.006
 26. Harman H, Tekeoglu I, Kaban N, Harman S. Factors influencing ultrasonographic remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:485–91. doi: 10.1007/s00296-014-3177-x
 27. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1433–7. doi: 10.1136/ard.2005.044628
 28. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab – preliminary data. *Rheumatol Int*. 2012;32:1327–33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5
 29. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
 30. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:665–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469
 31. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol*. 2013;40:1967–76. doi: 10.3899/jrheum.130556
 32. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:417–9. doi: 10.1136/ard.2008.106658
 33. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:67–76. doi: 10.1002/art.33312
 34. Gaertner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum*. 2003;65:2005–14. doi: 10.1002/art.38016
 35. Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:244–52. doi: 10.3899/jrheum.120843
 36. Mandl P, Kurucz R, Niedermayer D, et al. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insights and future prospects. *Rheumatology*. 2014;53:2136–42. doi: 10.1093/rheumatology/keu211
 37. Jurgens MS, Overman CL, Jacobs JW, et al. Contribution of the subjective components of the disease activity score to the response to biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67:923–8. doi: 10.1002/acr.22532
 38. Da Silva Chakr RM, Brenol JC, Behar M, et al. Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study. *PLoS One*. 2015;10:e0118620. doi: 10.1371/journal.pone.0118620
 39. Ghib LJ, Tamas MM, Damian LO, et al. The role of ultrasonography in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis and associated fibromyalgia. *Med Ultrason*. 2015;17:339–44. doi: 10.11152/mu.2013.2066.173.ljg
 40. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:512–7. doi: 10.1002/acr.21869
 41. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res*. 2014;66(10):1576–81. doi: 10.1002/acr.22303
 42. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53:2110–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
 43. Mandl P, Balint PV, Brault Y, et al. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: results from a multicenter, randomized study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:879–87. doi: 10.1002/acr.21913