

# Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

Алексеева О.Г., Новиков А.А., Северинова М.В., Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Александр Витальевич Волков;  
sandyvlk@yahoo.com

Contact:  
Aleksandr Volkov;  
sandyvlk@yahoo.com

Поступила 06.07.15

Наличие «субклинического» воспаления, выявленного при ультразвуковом исследовании (УЗИ), способствует прогрессированию повреждения суставов у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Проведенные исследования неоднозначно оценивают связь клинических индексов активности с доплеровскими признаками синовита и концентрацией цитокинов в сыворотке крови пациентов с РА.

**Материал и методы.** Нами обследовано 38 больных с ранним РА, которые наблюдались в рамках программы РЕМАРКА. У всех больных терапия начиналась с подкожной формы метотрексата (МТ) с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед и оценкой достижения цели лечения — низкой активности болезни или ремиссии — каждые 3 мес, в зависимости от чего принималось решение о необходимости добавления к терапии генно-инженерных биологических препаратов. Клинические и стандартные лабораторные показатели с расчетом индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Концентрацию цитокинов в крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP до начала терапии, а затем через 12 и 24 нед лечения. УЗИ 8 суставных зон кистей и стоп было предпринято до начала терапии, а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Гипертрофия синовии в режиме «серой» шкалы, а также показатели энергетического доплеровского исследования (ЭД) оценивали в каждой суставной зоне (от 0 до 3 баллов).

**Результаты и обсуждение.** На фоне лекарственной терапии у всех пациентов было выявлено улучшение со снижением индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI;  $p < 0,001$ ), а также показателей ЭД ( $p < 0,05$ ). Через 12 мес терапии ультразвуковые признаки ремиссии выявлены у 4 (21%) больных с клинической ремиссией, что составило 11% от всех пациентов, включенных в исследование. В группе с активным воспалением, сохраняющимся через 48 нед терапии, базальная концентрация интерлейкина 6 (ИЛ6) была достоверно выше, чем в группе без признаков воспаления ( $p = 0,025$ ). Отмечена тенденция к повышению базального уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в группе пациентов с персистирующим воспалением ( $p = 0,06$ ), однако через 24 нед концентрация ФНО $\alpha$  в группе с сохраняющимся синовитом была достоверно выше, чем у пациентов без него ( $p = 0,045$ ). Как прогностический фактор исходный уровень ИЛ6 показал удовлетворительные чувствительность (71%) и специфичность (67%) для точки разделения, соответствующей 46,02 пг/мл ( $p < 0,025$ ). Достижение уровня ФНО $\alpha$  51,79 пг/мл через 6 мес ассоциировалось с отсутствием активного воспаления по данным ЭД с 64% чувствительностью и 62,5% специфичностью ( $p < 0,046$ ). Предсказательное значение DAS28 через 24 нед (3,26), было ниже, чем у ИЛ6. Таким образом, УЗИ суставов кистей и стоп в режиме ЭД является чувствительным и специфичным методом оценки активности РА. Связь базального уровня ИЛ6 (и в меньшей степени ФНО $\alpha$ ) с ультразвуковой динамикой через 48 нед терапии позволяет предполагать, что УЗИ в режиме ЭД позволяет дать более точную характеристику активности воспаления, чем клинические индексы активности.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ультразвуковое исследование суставов; метотрексат; «провоспалительные» цитокины; интерлейкин 6; фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

**Для ссылки:** Алексеева О.Г., Новиков А.А., Северинова М.В. и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):485–92.

## THE TIME COURSE OF CHANGES IN BIOMARKER LEVELS AND THE ULTRASONIC SIGNS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Alekseeva O.G., Novikov A.A., Severinova M.V., Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Glukhova S.I., Volkov A.V., Nasonov E.L.

Subclinical inflammation detected by ultrasonography (USG) promotes the progression of joint injury in patients with rheumatoid arthritis (RA). Performed studies ambiguously assess the association of disease activity indices with the Doppler ultrasonic signs of synovitis and the serum concentration of cytokines in patients with RA.

**Subjects and methods.** Thirty-eight patients with early RA, who were followed up within the framework of the REMARCA program, were examined. All the patients' therapy was started with subcutaneous methotrexate (MTX) with its rapid dose escalation up to 20–30 mg/week and assessment of the achievement of the treatment goal (low disease activity or remission) every 3 months according to the reason why a decision had been made to add biological agents to the therapy. Clinical and standard laboratory parameters with calculated disease activity indices (DAS28, CDAI, SDAI) were analyzed immediately before and 12, 24, and 48 weeks after treatment. Blood cytokine concentrations were determined by the xMAP multiplex technology before and then 12 and 24 weeks after therapy. USG of 8 joint areas of the hands and feet was undertaken prior to and then 12, 24, and 48 weeks following treatment. Gray-scale synovial hypertrophy and synovial power Doppler (PD) signals were rated for each joint area (0 to 3 scores).

**Results and discussion.** During the drug therapy, all the patients showed improvement with a reduction in activity indices (DAS28, SDAI, CDAI;  $p < 0.001$ ) and PD signals ( $p < 0.05$ ). After 12 months of therapy, the ultrasonic signs of remission were found in 4 (21%) patients with clinical remission, amounting to 11% of all the patients included in

the study. In a group of patients with active inflammation persisting after 48 weeks of therapy, the basal concentration of interleukin-6 (IL-6) was significantly higher than that in a group without signs of inflammation ( $p = 0.025$ ). There was a trend for higher tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in the persistent inflammation group ( $p = 0.06$ ); however, following 24 weeks, the concentration of TNF- $\alpha$  in the patients with persistent synovitis was significantly higher than in those without the latter ( $p = 0.045$ ). The baseline level of IL-6 as a prognostic factor showed satisfactory sensitivity (71%) and specificity (67%) for a cut-off value of 46.02 pg/ml ( $p < 0.025$ ). The TNF- $\alpha$  level of  $\leq 51.79$  pg/mg achieved after 6 months was associated with the absence of active inflammation, as evidenced by PD with 64% sensitivity and 62.5% specificity ( $p < 0.046$ ). The predictive value of DAS28 following 24 weeks (3.26) was lower than that of IL-6. Thus, PD USG of hand and foot joints is a sensitive and specific method to assess RA activity. The association of the basal level of IL-6 (and TNF- $\alpha$  to a lesser extent) with ultrasonic changes after 48 weeks of therapy may suggest that PD USG can more accurately characterize inflammation activity than can the disease activity indices.

**Key words:** rheumatoid arthritis; joint ultrasonography; methotrexate; proinflammatory cytokines; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**For reference:** Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485–92. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-485-492>

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Ведущую роль в развитии синовиального воспаления и деструкции суставов при РА играют CD4+ Т-хелперы (Th-клетки), которые вызывают активацию В-лимфоцитов и макрофагов и усиливают продукцию цитокинов. При этом происходит поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза «провоспалительных» цитокинов [интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ7, ИЛ15 ИЛ17, ИЛ18] над «противовоспалительными» [ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИЛ13, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ )] [2].

Как известно, активность воспаления при РА определяется при помощи трех основных индексов (DAS28, SDAI, CDAI), основанных на подсчете припухших и болезненных суставов, общей оценки здоровья, в сочетании с острофазовыми показателями воспаления – СОЭ и/или уровнем С-реактивного белка (СРБ) [3]. Однако воспроизводимость этих клинических методов в реальной клинической практике недостаточно высока [4]. В то же время еще в ранних исследованиях было показано, что ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовии [5]. Установлена тесная связь между интенсивностью ЭД-сигнала и выраженностью васкуляризации, выявляемой при морфологическом исследовании синовиальной оболочки у пациентов с РА [6], включая ранний РА [7]. Это свидетельствует о возможности использования УЗИ для оценки выраженности воспаления и эффективности проводимой терапии [8–10], в том числе в рамках современной стратегии лечения РА – «Лечение до достижения цели» [11, 12]. Действительно, имеются данные о том, что УЗИ не уступает другим чувствительным методам визуализации (магнитно-резонансной томографии – МРТ и компьютерной томографии – КТ) в отношении выявления эрозий на самой ранней стадии РА [13–15]. Использование как «серой шкалы» (СШ), так и ЭД при УЗИ увеличивает возможность обнаружения синовита у пациентов с РА. Полагают, что выраженность синовита по СШ лучше коррелирует с длительностью заболевания и отражает наличие предшествующего воспаления и фиброзных изменений, в то время как сигнал ЭД позволяет выявить текущее воспаление синовиальной оболочки [16]. Установлено, что у пациентов с РА УЗИ – более «чувствительный» метод для выявления субклинического воспаления, чем клиническое исследование

суставов, а для выявления костных эрозий – чем стандартное рентгенологическое исследование [16, 17]. Не менее важная проблема – корректная оценка состояния ремиссии, которая, согласно концепции «Лечение до достижения цели», является основной задачей лечения РА [11]. В настоящее время разработаны «жесткие» критерии ремиссии Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [18], хотя в реальной клинической практике по-прежнему используются критерии, основанные на оценке индекса DAS28 [19]. При сопоставлении частоты «клинической» ремиссии и УЗИ установлено, что у значительного числа пациентов, находящихся в клинической ремиссии, имеются ультразвуковые признаки синовита [20–25]. Более того, данные УЗИ позволяют лучше предсказать прогрессирование деструкции суставов и развитие обострения, чем клинико-лабораторные индексы [22–27].

Несмотря на существование большого числа исследований, касающихся анализа цитокинов и других «провоспалительных» и «ангиогенных» биомаркеров для оценки особенностей течения РА [28], имеются лишь единичные работы, выполненные на небольшом клиническом материале, посвященные изучению их связи с выявляемым на УЗИ синовитом [29–34]. Это и обусловило проведение нашего исследования, в которое были включены пациенты с ранним РА, получавшие терапию в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели».

### Материал и методы

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) [35] (табл. 1). Детальный план исследования представлен в наших предыдущих публикациях [35, 36]. Обследовано 38 больных ранним РА (из них 29 женщин), средний возраст которых составил 53,5 [46; 59,5] года, длительность заболевания – 7,0 [4,0; 11,5] мес. Активность заболевания по DAS28 = 5,8 [4,9; 6,4]; из них серопозитивных по РФ было 90%, АЦЦП+ – 95%. Всем больным в качестве первого 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. Через 3 мес у пациентов с сохраняющейся активностью РА к терапии МТ присоединили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в большинстве случаев – моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ , реже – блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт. Клинические и лабора-

торные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Иммунологические исследования проводились перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед от начала терапии.

УЗИ кистей и стоп 7 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 мультислотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [37, 38]. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовии, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. В данной работе анализировались только признаки активного воспаления (ЭД). УЗИ проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 48-й неделях от начала терапии.

Концентрацию в сыворотке крови 27 цитокинов: ИЛ1β, ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, зотаксина, фактора роста фибробластов (ФРФ2), ИФНγ, интерферон-индуцируемого белка (ИБ10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального белка воспаления 1α (МБВ1α) и 1β (МБВ1β), ТФР-ВВ, ФНОα, сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) – определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIORAD, США) [36, 39].

Статистическая обработка результатов проводилась 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 являлись точки разделения, рассчитывались площадь под кривой и уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1** Общая характеристика пациентов с РА (n=38), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	55 [48; 62]
Длительность заболевания, мес	8,0 [5,0; 11]
ЧПС, n	9 [5; 13]
ЧБС, n	10,5 [6; 17]
DAS28	5,91 [4,76; 6,41]
SDAI	37,65 [20,75; 42,9]
CDAI	32,05 [17; 41,9]
СОЭ, мм/ч	28 [17; 44]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]
РФ +, n (%)	38 (90)
АЦЦП +, n (%)	37 (95)

**Примечание.** ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов.

### Результаты

На фоне терапии отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов со снижением показателей активности DAS28, SDAI, CDAI ( $p < 0,001$  во всех случаях; табл. 2). Через 48 нед терапии у 18 больных отмечалась клиническая ремиссия (47%) по индексу DAS28. По результатам УЗИ 66% пациентов на момент включения в исследование имели активный синовит по данным ЭД, а при сканировании в режиме СШ признаки синовита выявлены у всех пациентов. На фоне лечения, по данным СШ и ЭД, выраженность синовита также достоверно снижалась (см. табл. 2). Однако через 48 нед терапии признаки «ультразвуковой ремиссии» имели место только у 4 (22%) больных с клинической ремиссией (DAS28  $< 2,6$ ), т. е. у 10% от всех включенных в исследование пациентов. При этом признаки активного синовита по данным ЭД сохранялись у 14 пациентов.

До начала терапии у пациентов с РА отмечался более высокий уровень «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ12, ФНОα), хемокинов (ИБ10, МБВ1β, ИЛ8) и факторов роста (ИЛ7, ТФР-ВВ) по сравнению со здоровыми донорами (табл. 3). Через 12 нед отмечено достоверное снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα) и хемокинов (МБВ1α), а также других биомаркеров – ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ17, ФРФ2, ИФНγ, ИБ10. К 24-й неделе терапии наблюдалось достоверное снижение уровней ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНОα, а также ИБ10, ТФРβ, ВЭФР (см. табл. 3). Таким образом, в целом на фоне эффективной терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» наблюдается однонаправ-

**Таблица 2** Динамика клинических и ультразвуковых параметров у пациентов с РА на фоне терапии

Параметр	До начала терапии	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед
DAS28	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; 42,9]	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; 41,9]	16,15 [10; 25,5]	7,05 [4,5; 14,6]	5,8 [2; 10]	4,1* [1,5; 13]
СОЭ, мм/ч	28 [17; 44]	16,5 [11; 24]	17 [9; 30]	22 [10; 30]	14* [8; 32]
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]

**Примечание.** \* – достоверные различия с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3 Динамика концентрации (пг/мл) биомаркеров у пациентов с РА на фоне терапии

Биомаркер	Контроль (n=30)	До начала терапии	12 нед	24 нед
ИЛ1β	4,07 [2,61; 5,0]	3,06 [2,34; 5,22]	2,36 [1,7; 4,64]**	2,66 [1,75; 5,29]
ИЛ1Pa	150,64 [111,19; 253,8]	245,08 [106,97; 581,35]	210,27 [80,57; 492,32]**	224,94 [87,86; 462,2]**
ИЛ2	10,77 [5,53; 13,8]	11,86 [4,4; 24,5]	6,62 [0,01; 18,39]**	11,16 [2,6; 20,11]
ИЛ4	3,31 [0,21; 6,0]	2,93 [2,45; 5,27]	2,67 [1,87; 3,58]	4,19 [2,89; 6,44]**
ИЛ5	2,92 [0,2; 5,2]	6,98 [4,39; 15,15]	4,5 [2,89; 8,22]**	5,83 [1,81; 14,05]
ИЛ6	7,78 [4,5; 13,1]	45,35 [23,46; 92,61]*	23,2 [8,09; 53,64]**	20,7 [8,02; 37,46]**
ИЛ7	8,15 [0,5; 21,5]	44,16 [29,74; 64]*	34,23 [22,19; 65,87]	45,94 [27,16; 74,86]
ИЛ8	12,47 [4,76; 9,0]	30,58 [24,66; 44,28]*	23,39 [19,48; 31,38]	33,41 [25,35; 52,79]
ИЛ9	34,17 [26,3; 42,3]	25,79 [17,91; 46,54]	18,33 [13,17; 25,3]**	16,17 [11,86; 20,1]**
ИЛ10	13,22 [5,83; 34,5]	12,91 [5,83; 30,26]	8,68 [0,01; 24,98]	965,61 [594,98; 1372,07]**
ИЛ12	5,78 [2,24; 9,9]	44,54 [24,82; 88,68]*	31,68 [15,08; 82,05]	28,8 [11,88; 55,24]**
ИЛ13	16,69 [9,9; 22,4]	5,5 [3,01; 14,99]	1,91 [0,01; 2,73]	5,75 [4,16; 7,86]
ИЛ15	6,7 [3,92; 17,4]	0,66 [0,01; 3,31]	0,115 [0,01; 2,73]	0,18 [0,01; 0,99]**
ИЛ17	22,87 [5,23; 90,3]	12,23 [7,29; 24,21]	5,93 [0,01; 15,21]**	4,68 [0,6; 20,37]**
Эотаксин	102,41 [19,39; 585,7]	278,64 [179,96; 418,78]	275,57 [215,86; 424,54]	247,49 [177,71; 456,74]
ФРФ2	27,25 [19,32; 44,3]	22,06 [18,81; 29,86]	15,46 [12,18; 26,3]**	18,64 [13,58; 34,01]
ИФНγ	285,4 [112,2; 1038,0]	154,3 [93,5; 333,7]	107,7 [67,9; 311,8]**	4693,2 [3344,2; 6120,8]**
ИБ10	717,8 [188,68; 17 831,0]	5028,5 [3123,44; 9103,14]*	2425,3 [1322,2; 4429,8]**	1542,8 [1120,6; 3005,1]**
МХБ1	48,59 [22,26; 6169,5]	40,67 [20,03; 87,5]	39,65 [31,36; 66,69]	19,79 [11,87; 35,77]
МБВ1α	10,82 [8,84; 18,1]	9,76 [8,99; 12,33]	8,58 [7,06; 11,5]**	10,61 [8,41; 13,42]
МБВ1β	66,05 [49,36; 99,5]	140,11 [114,45; 173,13]*	125,9 [112,84; 185,79]	112,3 [72,1; 183,77]
ТФР-BB	26 024,51 [5854,76; 56 472,8]	5769,78 [3606,12; 8994,55]*	6011,49 [3683,54; 7823,78]	4352,8 [2602,51; 5381,5]**
ФНОα	39,0 [17,2; 65,0]	51,95 [35,45; 126,7]*	34,37 [22,32; 96,23]**	48,0 [28,12; 81,07]**
ВЭФР	205,6 [64,0; 313,0]	124,21 [64,72; 210,41]	86,29 [44,76; 180,2]	61,13 [36,97; 139,06]**

Примечание. \* – достоверные различия со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

ленная положительная динамика клинической активности, сывороточных биомаркеров воспаления и ультразвуковых проявлений синовита.

Для оценки возможности прогнозирования эффективности терапии на основе оценки исходных клинико-лабораторных данных пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием активного воспаления по данным ЭД (табл. 4). Исходно пациенты не различались по клиническим индексам активности и нарушению лабораторных показателей. Через 48 нед в сравниваемых группах не отмечено различий в уровнях индексов активности, а также стандартных лабораторных признаков воспаления. Имелась лишь тенденция к более низкому уровню СРБ, как исходному, так и на 12-й и 48-й неделях терапии, в группе пациентов без персистенции воспаления. При проведении анализа концентрации биомаркеров до начала лечения и через 12 и 24 нед терапии достоверные различия выявлены только для двух «провоспалительных» цитокинов – ИЛ6 и ФНОα. Установлено, что в группе пациентов со стойким воспалением по данным ЭД базальная концентрация ИЛ6 была достоверно выше, чем в группе пациентов без признаков воспаления ( $p=0,025$ ). Базальный уровень ФНОα также был выше в группе пациентов с ЭД-синовитом ( $p=0,06$ ). Однако через 24 нед терапии уровень ФНОα в группе с сохраняющимся ЭД-синовитом был достоверно выше, чем без него: 67,56 [34,3; 125,47] пг/мл в сравнении с 38,8 [21,9; 67,23] пг/мл ( $p=0,045$ ).

Поскольку были обнаружены достоверные различия между исследуемыми группами по ультразвуковым при-

знакам активности по исходному уровню ИЛ6, ФНОα, а также уровням ФНОα, DAS28 через 48 нед терапии, для изучения связи этих показателей с ультразвуковыми признаками синовита в динамике были построены характеристические кривые (табл. 5). Как видно из таблицы, базальный уровень ИЛ6 имел удовлетворительные чувствительность (71%) и специфичность (67%) для точки разделения, соответствующей 46,02 пг/мл [площадь под кривой 0,72;  $p < 0,025$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,89]. Базальный уровень ФНОα (64,71 пг/мл) показал более низкие чувствительность (64,3%) и специфичность (70,8%) (площадь под кривой 0,685;  $p < 0,061$ ; 95% ДИ 0,514–0,855). Обращает на себя внимание, что достижение к 24-й неделе терапии уровня DAS28=3,26 связано с отсутствием активного синовита по данным УЗИ (чувствительность 64,3%, специфичность 62,5%).

Необходимо отметить, что динамика УЗИ по данным ЭД не зависела от характера терапии. В группе пациентов, находящихся на монотерапии подкожным МТ, число пациентов с персистирующим воспалением не отличалось от группы получающих комбинированную терапию подкожным МТ и ГИБП. При этом из 4 пациентов с подтвержденной на УЗИ ремиссией к 48-й неделе лечения трое были на монотерапии подкожным МТ.

### Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о связи между активным синовитом, выявленным при УЗИ с ЭД, и лабораторными биомаркерами воспаления, такими как ИЛ6 и ФНОα, играющими фундаментальную роль в им-



Таблица 4 Концентрация цитокинов (пг/мл) и активность заболевания в зависимости от наличия синовита по данным УЗИ через 48 нед терапии у пациентов с РА

Цитокины	До начала терапии		12 нед		24 нед		48 нед	
	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24
ИЛ1β	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]		
ИЛ1Ra	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]		
ИЛ2	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]		
ИЛ4	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]		
ИЛ5	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	<b>75,19</b> <b>[37,93; 101,74]</b>	<b>38,73</b> <b>[19,17; 59,57]*</b>	24,16 [9,57; 76,13]	23,2 [7,73; 24,81]	31,32 [8,2; 60,3]	17,96 [6,24; 33,76]		
ИЛ7	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]		
ИЛ8	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]		
ИЛ9	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]		
ИЛ10	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]		
ИЛ12	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]		
ИЛ13	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	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]		
ИЛ17	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	294 [181; 448]	270 [171; 398]	309 [189; 556]	275 [219; 404]	319 [211; 548]	230 [166; 372]		
ФРФ2	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	182 [95; 358]	132 [88; 271]	89 [66; 423]	112 [69; 174]	5221 [3711; 7415]	4626 [3286; 6099]		
ИЛ10	5754 [3536; 10 004]	5028 [2554; 8432]	2307 [2072; 4852]	2504 [1248; 4310]	1866 [1332; 3307]	1483 [1036; 2708]		
МХБ1	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]		
МБВ1α	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]		
МБВ1β	138 [116; 187]	145 [111; 170]	124 [120; 132]	151 [94; 197]	116 [84; 144]	109 [70; 191]		
ТФР-ВВ	6862 [3442; 9683]	5430 [3825; 8513]	6480 [3446; 9752]	5826 [3691; 7404]	3902 [2497; 5179]	4515 [2628; 5425]		
ФНОα	<b>72,1</b> <b>[49,8; 141,2]</b>	<b>42,7</b> <b>[33,3; 85,7]**</b>	31,1 [21,92; 154,2]	35,09 [24,53; 86,45]	<b>67,57</b> <b>[34,28; 125,47]</b>	<b>38,87</b> <b>[21,92; 67,24]*</b>		
ВЭФР	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]	<b>3,72</b> <b>[2,85; 5,1]</b>	<b>3,13</b> <b>[2,37; 3,44]*</b>	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]	<b>13,7</b> <b>[6; 19,5]</b>	<b>6,93</b> <b>[4,3; 11,82]*</b>	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]	<b>13,50</b> <b>[5; 18]</b>	<b>6,50</b> <b>[3,75; 10,65]*</b>	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]

Примечание. \* – достоверные различия p<0,05; \*\* – p=0,06; (+) – синовит есть, (-) – синовита нет.

**Таблица 5** Параметры характеристических кривых концентрации сывороточных биомаркеров и индекса DAS28 в зависимости от наличия активного синовита по данным УЗИ через 48 нед терапии у пациентов с РА

Показатель, срок	Площадь под кривой	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ6 0 нед	0,720	0,025	0,555–0,886	46,02	71,4	66
ФНО $\alpha$ 0 нед	0,685	0,061	0,514–0,855	64,71	64,3	70,8
ФНО $\alpha$ 6 мес	0,696	0,046	0,521–0,872	51,79	64	62,5
DAS28 6 мес	0,699	0,043	0,514–0,884	3,26	64,3	62,5

мунопатогенезе РА [40]. Ранее только в одном исследовании [31] у пациентов 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-D, плацентарного фактора роста, хемокина CXCL12, матриксной металлопептидазы 2 и основного фактора роста фибробластов. Однако ассоциации между подтвержденным на УЗИ синовитом и концентрацией «провоспалительных» цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, ИЛ33) не отмечено. Это не совпадает с полученными данными, свидетельствующими о корреляции между концентрацией ИЛ6 и ФНО $\alpha$  и синовитом по данным ЭД.

В нашем исследовании впервые была обнаружена связь базального уровня ИЛ6 и ФНО $\alpha$  с отсроченными ультразвуковыми признаками активного воспаления по данным 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 [16, 41, 42]. Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии «клинической» ремиссии на фоне лечения через 48 нед 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 $\alpha$  или монотерапию МТ [43, 44]. 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 [10, 45] и ассоциируется с обострением заболевания после отмены терапии [46]. Таким образом, обнаружение связи ультразвуковых признаков активного синовита и концентрации патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6 и ФНО $\alpha$ ) подтверждает важную роль УЗИ для оценки выраженности воспаления суставов при РА и правомочность термина «активный синовит по данным ЭД». В связи с этим особый интерес представляют данные A. Baillet и соавт. [30], которые в большой группе пациентов с ранним РА, вошедших в исследование ESPOIR (Etude et Suive des POLyarthrites Indifférenciées Récentes), изучали связь между базальной концентрацией ИЛ6, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗИ (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 УЗИ. Сходные результаты о прогностической роли базального уровня ИЛ6 были получены K. Shimamoto и соавт. [47], 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 УЗИ синовита – хемокин CXCL13, концентрация которого коррелирует с базальной клинической активностью РА и наличием воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовита по данным УЗИ, динамики клинической активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [32]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , СЭФР и в меньшей степени ИЛ6) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [7].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень «провоспалительных» цитокинов при РА, в первую очередь ИЛ6 и ФНО $\alpha$ , коррелирует с воспалением по данным ЭД-УЗИ, а повышение базального уровня ИЛ6 и, в меньшей степени, ФНО $\alpha$  ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) ультразвуковыми признаками воспаления на фоне терапии, несмотря на достижение ремиссии по данным клинических индексов. Это подтверждает предположение о важном значении УЗИ в сочетании с определением сывороточных иммунных биомаркеров для оценки эффективности терапии РА [48]. Однако значение «резидуального» выявляемого на УЗИ синовита [49] в отношении прогноза и выбора терапевтической тактики в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» требует дальнейшего изучения.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
- Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, et al. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced. *Rheumatology*. 2010;49:1521–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq117
- 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
- Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:331–8. doi: 10.1002/1529-0131(200102)44:2<331::AID-ANR50>3.0.CO;2-0
- Kelly S, Bombardier M, Humby F, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflect in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:58. doi: 10.1186/s13075-015-0567-8
- Волков АВ, Осипянц РА. Ультрасонография в ревматологии: возможности применения и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010;(4 приложение 2):36–41 [Volkov AV, Osipyants RA. Ultrasonography in rheumatology: opportunities and prospects of application. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4 Suppl 2):36–41 (In Russ.)].
- Keen HI, Lee AT. Rheumatological ultrasonography: a focus on arthritides. *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10:21–34. doi: 10.2217/ijr.14.54
- Mandl P, Kurucz R, Niedermayer D, et al. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insight and future prospects. *Rheumatology*. 2014;53:2136–42. doi: 10.1093/rheumatology/keu211
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, 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
- Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcome? *Ann Rheum Dis*. 2012;71:799–803. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201048
- Dohn UM, Terslev L, Szkudlarec M, et al. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:530–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201114
- Amin MF, Ismail FM, Shereef RR. The role of ultrasonography in early detection and monitoring shoulder erosions, and disease activity in rheumatoid arthritis patients: comparison with MRI examination. *Acad Radiol*. 2012;19:693–700. doi: 10.1016/j.acra.2012.02.010
- Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2011;50:1137–47. doi: 10.1093/rheumatology/keq437
- Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
- 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*. 2014;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
- Shammas RM, Ranganath VK, Paulus HE. Remission in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Report*. 2010;12:355–62. doi: 10.1007/s11926-010-0121-2
- Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology*. 2010;49:683–90. doi: 10.1093/rheumatology/kep442
- Mandl P, Balint PV, Braut Y, et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1272–82. doi: 10.1002/art.33491
- Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predict short-term relapse. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1272–82.
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. 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. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3761–73. doi: 10.1002/art.22190
- Pelusso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:172–5. doi: 10.1136/ard.2010.129924
- Zufferey P, Moller B, Brulhart L, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. *Joint Bone Spain*. 2014;81:426–32. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.014
- Salem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1316–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548
- Foltz V, Gandjibakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predict 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
- Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediat Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
- Ben Abdelghani K, Fazaa A, Ben Ahmed M, et al. Correlation of peripheral IL17 cytokine with activity parameters and ultrasound scores in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:550–1.
- Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015;67:905–12. doi: 10.1002/acr.22513

31. Ramirez J, Ruiz-Esquide V, Pomes I, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther.* 2014;8:16:R5. doi: 10.1186/ar4431
32. Bugatti S, Msanzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R43. doi: 10.1186/ar3742
33. Nordal HH, Brun JG, Halse A-K, et al. The neutrophil protein S100A12 is associated with a comprehensive ultrasonographic synovitis score in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *BMS Musculoskeletal Dis.* 2014;15:335. doi: 10.1186/1471-2474-15-335
34. Strunk J, Rumbauer C, Albrecht K, et al. Linking systemic angiogenic factors (VEGF, angiogenin, TIMP-2) and Doppler ultrasound to anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:270–3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.001
35. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного 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(2):117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
36. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):254–62 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):254–63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
37. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485–7.
38. 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
39. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;(2):111–6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;(2):111–6 (In Russ.)].
40. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429–42. doi: 10.1038/nri2094
41. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201817
42. 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
43. Spinella A, Sandri G, Carpenito G, et al. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. *Rheumatol Int.* 2012;32:3917–21. doi: 10.1007/s00296-011-2259-2
44. Ikeda K, Nakadomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by Power Doppler Ultrasonography 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
45. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2014;53:2110–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
46. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015. doi:10.1093/rheumatology/kev006
47. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1074–81. doi: 10.3899/jrheum.121389
48. Senolt L, Grassi W, Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Medicine.* 2014;14:49. doi: 10.1186/1741-7015-12-49
49. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis. Associations with clinical joint assessment during a state or remission. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2005–14. doi: 10.1002/art.38016