

Значение ультразвуковых индексов для оценки активности ревматоидного артрита и эффективности терапии тоцилизумабом

Р.А. Осипянец, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина,
Е.Н. Александрова, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Рита Александровна Осипянец
pchelka_maya.07@mail.ru

Contact: Rita Aleksandrovna Osipyants
pchelka_maya.07@mail.ru

Поступила 26.02.13

Цель исследования – определить значение упрощенных ультразвуковых (УЗ) индексов синовиита наиболее часто вовлекаемых суставов доминирующей кисти, исследованных в режиме «серой» шкалы при мониторинге эффективности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. 46 больных РА, подтвержденным по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., с предшествующей неэффективной терапией получали инфузии ТЦЗ в течение 6 мес. Пациенты были стратифицированы на две группы: первую составили больные (n=11) с ранним (<2 лет) РА (PPA), вторую (n=35) – с длительным (>2 лет) РА (ДтРА). Активность заболевания и эффективность проводимой терапии определяли с помощью DAS28-СРБ, SDAI и УЗ-исследования суставов доминирующей кисти, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс.

Результаты. Оценка терапии ТЦЗ по данным упрощенных УЗ-индексов отразила регресс синовиита в суставах доминирующей кисти у пациентов с PPA. Высокозначимые корреляции между динамикой УЗ-параметров и индексами активности РА (Δ УЗ-*wrist*/ Δ DAS28-СРБ: $r=0,75$, $p=0,01$; Δ УЗ-S8/ Δ DAS28-СРБ и Δ УЗ-S5/ Δ SDAI: $r=0,65$, $p<0,05$) подтверждают достоверность указанных изменений. У пациентов с ДтРА снижение суставных индексов не наблюдалось.

Заключение. Упрощенные УЗ-индексы синовиита суставов доминирующей кисти (в том числе одного запястного сустава), исследованных в режиме «серой» шкалы, – доступный неинвазивный метод оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с PPA.

Ключевые слова: ультрасонография, ультразвуковые индексы доминирующей кисти, ревматоидный артрит, тоцилизумаб.

VALUE OF ULTRASOUND INDICES FOR THE ASSESSMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY AND TOCILIZUMAB THERAPY EFFICIENCY

R.A. Osipyants, D.E. Karateev, E.Yu. Panasyuk, G.V. Lukina,
E.N. Aleksandrova, S.I. Glukhova, A.V. Volkov, E.L. Nasonov

Objective: to estimate the value of simplified ultrasound (US) indices of synovitis in the most commonly involved joints of the dominant hand, which are studied using the grey scale mode while monitoring the efficiency of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Forty-six patients with RA confirmed by the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria who had been ineffectively treated received TCZ infusions for 6 months. The patients were stratified into two groups: 1) 11 patients with early (<2-year) RA (ERA); 2) 35 patients with protracted (>2-year) RA (PRA). Disease activity and therapy efficiency were determined by DAS28-CRP, SDAI, and US study of the dominant hand joints most commonly involved in the pathological process.

Results. The evaluation of TCZ therapy from the simplified US indices reflected synovitis regression in the dominant hand joints of patients with ERA. The highly significant correlations between the changes in US parameters and RA activity indices (Δ US-*wrist*/ Δ DAS28-CRP: $r = 0.75$; $p = 0.01$; Δ US-S8/ Δ DAS28-CRP and Δ US-S5/ Δ SDAI: $r = 0.65$; $p < 0.05$) confirm the validity of the above changes. No reduction in the joint indices was observed in the patients with PRA.

Conclusion. The simplified grey-scale US indices of synovitis in the joints of the dominant hand (including one wrist joint) is an accessible noninvasive method for evaluating the efficiency of the therapy performed in patients with ERA.

Key words: ultrasonography, ultrasound indices of the dominant hand, rheumatoid arthritis, tocilizumab.

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное аутоиммунное заболевание человека с эрозивно-деструктивным полиартритом, приводящее к ранней инвалидизации пациентов и колоссальным экономическим затратам государства [1, 2].

Хронический воспалительный процесс в суставах при РА неизбежно ведет к костной деструкции, причем структурные повреждения появляются уже на ранней стадии заболевания [3–5].

В последние годы внимание ревматологов сосредоточено на максимально ранней диагностике и ранней активной терапии, способствующей улучшению прогноза болезни [6, 7].

Современная стратегия «агрессивного» лечения диктует необходимость объективных критериев оценки активности болезни, ее динамики и эффективности терапии у больных РА.

Показано, что мышечно-скелетная артросонография является более чувствительным методом диагностики синовиита (в том числе субклинического), чем объективное исследование суставов [8]. Кроме того, получены данные о возможности использования ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки влияния лекарственных препаратов на субстрат патологического процесса при РА [9–11].

Вместе с тем повседневная клиническая практика нуждается в упрощенных методах оценки суставного статуса, отражающих активность заболевания.

В отечественной литературе нет четких данных о значении УЗИ в оценке статуса и эффективности лечения у пациентов с РА.

Цель настоящего исследования – определить место упрощенных ультразвуковых (УЗ) индексов синовита суставов доминирующей кисти, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс, в оценке воспалительной активности и мониторинге эффективности лечения тоцилизумабом (ТЦЗ; моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина 6 – ИЛ6) у больных РА.

Материал и методы

В исследование были включены 46 пациентов с РА (34 женщины и 12 мужчин) в возрасте (медиана [25-й; 75-й перцентили]) 48,5 [39; 55] года, с длительностью болезни 60 [36; 96] мес, с DAS28-СРБ 6,4 [5,5; 7] балла, последовательно поступивших на лечение в ФБГУ «НИИР» РАМН за период с 2009 по 2010 г.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; достоверный диагноз РА, верифицированный в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г.; индекс активности заболевания DAS28-СРБ $\geq 3,2$; недостаточная эффективность предшествующей терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Критерии исключения: выраженные деформации суставов, препятствующие адекватному обследованию УЗ-датчиком; тяжелая сопутствующая патология с выраженной органной недостаточностью.

Больные были стратифицированы на две группы: первую (n=11) составили пациенты с ранним (≤ 2 лет) РА (РРА); вторую (n=35) – больные с длительным (> 2 лет) РА (ДтРА). Пациентам проводилось по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне предшествующей терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК).

Исходно и через 6 мес после начала терапии ТЦЗ оценивались клиничко-лабораторные показатели воспалительной активности, выполнялось УЗИ суставов. Для объ-

ективизации результатов все исследования производились с интервалом не более 24 ч «независимыми» специалистами «слепым» методом.

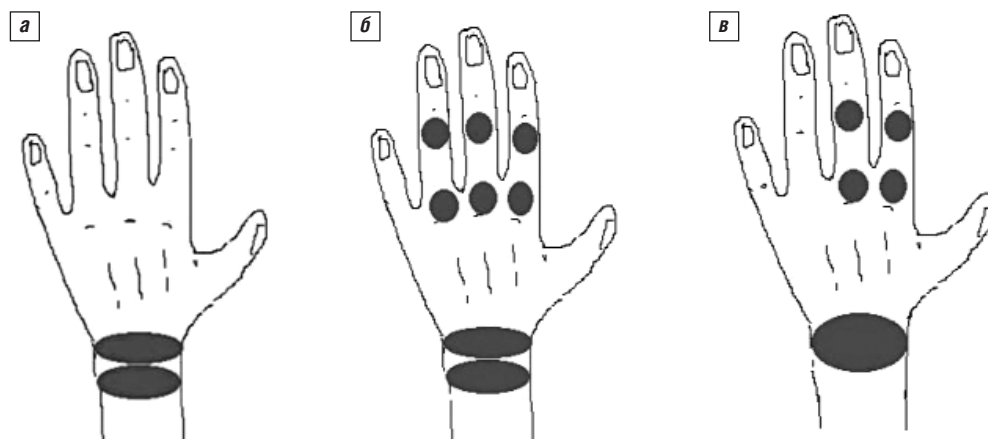
Клиническое исследование включало подсчет числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, оценку длительности утренней скованности, индекса Ричи, а также общего состояния здоровья пациентов (ООЗП) и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм).

Активность воспалительного процесса и эффективность терапии определяли с помощью индексов DAS28-СРБ [12], SDAI [13] и УЗИ.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия), содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – иммунохемилюминесцентным методом (COBAS e 411 Hitachi, Roche).

УЗИ кистей проводилось на аппарате Voluson-i (GE, США) с использованием мультислотного линейного датчика (4–13 МГц). УЗ-признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (В-режим) согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [14]. Синовит классифицировался по УЗ-индексам наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс суставов доминирующей кисти: УЗ-wrist [счет суставов запястья (0–6)]; УЗ-S8 [сумма счета лучезапястного (ЛЗС), межзапястного (МЗС), II–IV пястно-фаланговых (ПФС) и II–IV проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) (0–24)]; УЗ-S5 [ЛЗС или МЗС, II–III ПФС и II–III ПМФС (0–15)] (см. рисунок).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Переменные представлялись в виде медианы с указанием в скобках 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность изменений внутри групп определялась при помощи критерия Уилкоксона, при сравнении групп применяли t-тест Стьюдента, критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали линейный корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.



Топография УЗ-индексов синовита: а – УЗ-wrist – счет суставов запястья (0–6); б – УЗ-S8 – сумма счета ЛЗС, МЗС, II–IV ПФС и II–IV ПМФС (0–24); в – УЗ-S5 – ЛЗС/МЗС + II–III ПФС + II–III ПМФС (0–15)

Результаты

Анализ УЗ-признаков синовита после 6±1 мес терапии ТЦЗ продемонстрировал ряд межгрупповых отличий (см. таблицу). Так, у пациентов с РРА констатируется достоверное уменьшение индексов УЗ-wrist с 5 [2; 6] до 1,5 [0; 3] ($p=0,005$), УЗ-S8 с 10 [7; 14] до 7 [6; 8], ($p=0,05$) и снижение УЗ-S5 с 7 [6; 10] до 5 [4; 6], которое не достигло статистической значимости ($p=0,07$).

В группе ДтРА снижения суставных индексов не отмечалось. Напротив, прослежена тенденция к некоторому их приросту ($p>0,05$).

Как следует из таблицы, после 6±1 мес наблюдения выявлено значимое снижение DAS28-СРБ, SDAI и ЧБС28 вне зависимости от длительности болезни ($p<0,01$). Достоверное уменьшение ЧПС было отмечено только при РРА ($p<0,01$).

У больных РРА выявлены высокосвязанные корреляционные связи между динамикой УЗ-параметров синовита и индексов активности РА (Δ УЗ-wrist/ Δ DAS28-СРБ: $r=0,75$, $p=0,01$; Δ УЗ-S8/ Δ DAS28-СРБ и Δ УЗ-S5/ Δ SDAI: $r=0,65$, $p<0,05$ во всех случаях). В то же время при ДтРА достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными и УЗ-показателями выявлено не было ($p>0,05$).

В целом в общей когорте пациентов констатированы значимые ассоциации синовита суставов запястья (УЗ-wrist) с другими исследованными индексами доминирующей кисти: УЗ-S8 ($r=0,53$), УЗ-S5 ($r=0,47$; $p<0,001$ во всех случаях).

Обсуждение

В публикациях последних лет широко освещаются УЗ-индексы активности, представляющие собой оценку выраженности синовита «таргетных» суставов в баллах. Большинство исследователей [15–19] считают, что даже небольшого числа суставов и сухожилий достаточно, чтобы оценить активность воспалительного субстрата и ответ на терапию при РА. В частности, E. Naredo и соавт. [17] на примере 160 пациентов с РА, получающих различные ГИБП, через 6 мес наблюдения убедительно продемонстрировали снижение синовита УЗ-индекса 44 суставов и предложили УЗ-счет 12 суставов, имеющий значимую корреляцию с индексом УЗ-44 ($p<0,0005$).

В нашей работе оценка терапии ТЦЗ отразила регресс синовита УЗ-индексов доминирующей кисти у пациентов с РРА. Корреляции между динамикой УЗ-параметров и индексов активности РА подтверждают достоверность такой оценки. Выявленная тесная взаимосвязь между синовитом суставов запястья (УЗ-wrist) и другими индексами доминирующей кисти (УЗ-S8, УЗ-S5) позволяет рассматривать их в качестве сопоставимых инструментов мониторинга проводимой терапии.

Полученные нами результаты согласуются с результатами немецких авторов [16], которые валидировали УЗ-счет 7 суставов доминирующей кисти и стопы (запястье, II и III ПФС, II и III ПМФС и II и V плюснефаланговые суставы – ПлФС) и наблюдали достоверную корреляцию между динамикой УЗ-индекса и DAS28 через 3 и 6 мес на фоне терапии БПВП и ГИБП.

Кроме того, недавние исследования показали, что редуцированные УЗ-индексы (7, 12, 28 и 44 сустава) имеют высокие корреляционные связи с обширным счетом 78 суставов и способны отразить эффект ГИБП [20].

Динамика УЗ-индексов синовита и клинико-лабораторных показателей воспалительной активности у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

Показатель	Исходно	Через 6 мес
1. УЗ-wrist (0–6):		
РРА	5 [2; 6]	1,5 [0; 3]***
ДтРА	3 [2; 5]	2 [2; 4]
2. УЗ-S8 (0–24):		
РРА	10 [7; 14]	7 [6; 8]*
ДтРА	10 [7; 14]	11 [9; 13]
3. УЗ-S5 (0–15):		
РРА	7 [6; 10]	5 [4; 6]
ДтРА	7 [5; 9]	8 [6; 10]
4. DAS28-СРБ:		
РРА	6,3 [5,8; 6,9]	3,4 [2; 3,9]***
ДтРА	6,4 [5,5; 5,7]	4,3 [3,8; 5,2]***
5. SDAI:		
РРА	45,5 [38; 55]	22,1 [11; 27]***
ДтРА	49,6 [30,9; 59]	30 [22; 42]***
6. ЧПС:		
РРА	14 [10; 17]	10 [7; 12]**
ДтРА	15 [11; 18]	14 [10; 17]
7. ЧБС:		
РРА	14 [9; 16]	3 [0; 7]***
ДтРА	15 [8; 21]	7 [2; 11]***

Примечание. Значения представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность изменений внутри группы: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p=0,005$, тест Уилкоксона.

Следовательно, УЗ-признаки синовита суставов доминирующей кисти могут служить количественным маркером активности заболевания, особенно у больных РРА. УЗ-счет суставов, в том числе редуцированный, можно рассматривать как воспроизводимую, надежную и чувствительную методику оценки эффективности терапии ГИБП.

С другой стороны, отсутствие положительной динамики УЗ-индексов и ЧПС в группе ДтРА, вероятно, обусловлено многолетней пролиферацией синовиального паннуса, которая не уменьшается на фоне проводимого лечения.

Сочетание УЗИ в «серой» шкале и энергетического доплера («power Doppler», PD) [21] может обеспечить более точную оценку активности РА. При этом особое значение придается потенциалу PD, который позволяет дифференцировать активное воспаление от фиброзных изменений в тканях и тем самым способствовать объективной оценке эффективности проводимой терапии у пациентов с различной длительностью болезни.

Поскольку в реальной клинической практике не всегда доступны УЗ-аппараты экспертного класса с чувствительным режимом PD, в данной работе мы попытались показать возможности использования УЗИ с применением стандартной «серой» шкалы для мониторинга больных РА, получающих ТЦЗ.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что упрощенные УЗ-индексы синовита суставов доминирующей кисти (в том числе одного запястного сустава) в режиме «серой» шкалы позволяют не только оценить воспалительную активность и осуществлять мониторинг эффективности терапии у пациентов с РРА, но и сократить время УЗ-осмотра, что важно в клинической практике ревматолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Терапевт архив* 2004;5:5–7.
2. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. – шаг вперед к ранней диагностике. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012;46–54.
3. Насонов Е.Л. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имаметдинова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Науч-практич ревматол* 2010;2:30–36.
5. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthr Rheum* 2002;46:286–90.
6. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *Рус мед журн* 2002;10:1009–14.
7. Emery P., Dougados M., Tak P. et al. Treat to Target – tailoring therapy in rheumatoid arthritis. *European musculoskeletal review. Rheumatoid arthritis. Touch briefings* 2011;1–7.
8. Meenagh G., Filippucci E., Delle Sedie A. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XIX. Imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:3–6.
9. Kamishima T., Tanimura K., Shimizu M. et al. Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger. *Skeletal Radiol* 2010;doi:10.1007/s00256-010-1064-4.
10. 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.
11. Iagnocco A., Perella C., Naredo E. et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008;27:491–6.
12. Prevoo M.L.L., van't Hoff M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. *Arthr Rheum* 1995;38:44–52.
13. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
14. Wakefield R., Balint P., Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.
15. Kawashiri S.-Y., Kawakami A., Iwamoto N. et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;doi:10.1093/rheumatology/keq415.
16. Backhaus M., Ohrndorf S., Kellner H. et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthr Rheum* 2009;61:1194–201.
17. 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. *Arthr Rheum* 2008;59:515–22.
18. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
19. Scire C.A., 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.
20. Hammer H., Kvien T. Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: All different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R78;doi:10.1186/ar3341.
21. Schmidt W.A. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheum* 2007;3:35–42.