

КОРРЕЛЯЦИЯ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СУСТАВОВ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.11

УДК 616.72–002.77–018.598–073.48

Поступила 21.09.2015 г.



Е.Б. Комарова, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 91031, ул. 50 лет обороны Луганска, 1г

Цель исследования — оценить взаимосвязь основных ультразвуковых показателей суставов с данными клиничко-лабораторно-инструментальных методов у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. 114 пациентам с РА было проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включающее клиническую оценку здоровья пациента по индексу активности РА DAS28. Концентрации С-реактивного белка, TNF- α , антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), маркера ангиогенеза VEGF и фактора пролиферации FGF в крови определяли иммуноферментным методом. УЗИ коленных суставов проводили на аппарате ESAOTE MyLAB40 (Нидерланды), артроскопию коленного сустава выполняли с помощью артроскопа (Karl Storz, Германия) размером 2,4 мм с углом 30°. Образцы синовиальной оболочки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, окрашивали гематоксилином и эозином, для их изучения использовали микроскоп Axiostar (Carl Zeiss, Германия).

Результаты. Установлены статистически значимые взаимосвязи между ухудшением ультразвуковых показателей синовита, васкуляризации синовиальной оболочки и нарастанием маркеров иммуновоспалительной активности РА и маркера VEGF в крови, что в свою очередь соответствует ухудшению клинической оценки здоровья пациента. Увеличение ультразвуковых показателей толщины синовиальной оболочки, паннуса и костно-хрящевых эрозий тесно взаимодействовало с увеличением длительности течения РА, высоким уровнем С-реактивного белка, АЦЦП, FGF в крови, что также соответствует ухудшению клинических показателей заболевания и рентгенологическому прогрессированию деструкции суставов.

Заключение. С помощью УЗИ суставов можно оценить интенсивность иммуновоспалительных, пролиферативно-деструктивных процессов и ангиогенез синовиальной оболочки у пациентов с РА. Полученные данные позволяют рекомендовать применение неинвазивного метода УЗИ синовиальной оболочки как с диагностической целью, так и для мониторинга эффективности лечения у больных РА вместо дорогих инвазивных методик.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовиальная оболочка; активность ревматоидного артрита; артроскопия.

Как цитировать: Komarova E.B. Correlation between joint ultrasound data and clinical, laboratory and instrumental indices in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 92–97, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.11>

English

Correlation between Joint Ultrasound Data and Clinical, Laboratory and Instrumental Indices in Patients with Rheumatoid Arthritis

E.B. Komarova, MD, PhD, Associate Professor, Internal Medicine Department, the Faculty of Postgraduate Studies

Lugansk State Medical University, 1g, 50 let Oborony St., Lugansk, 91031

The aim of the investigation was to assess the correlation between the main ultrasound indices of joints and clinical, laboratory and instrumental indices in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and Methods. A total of 114 patients with RA underwent complex clinical, laboratory and instrumental examination, including clinical assessment of the patients' health, according to RA activity index DAS28. Concentrations of C-reactive protein, TNF- α , anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA), angiogenesis marker VEGF and proliferation factor FGF were measured using ELISA technique.

Для контактов: Комарова Елена Борисовна, e-mail: elbelcom@ua.fm

Ultrasound examination of knee joints was carried out using ESAOTE MyLAB40 device (The Netherlands), the knee joint arthroscopy was performed using an arthroscope (Karl Storz, Germany) with a diameter of 2.4 mm and an angle of 30°. The synovial membrane samples were fixed in 10% buffered formalin solution, stained with hematoxylin and eosin and studied using Axiostar microscope (Carl Zeiss, Germany).

Results. There were established statistically significant correlations between the deterioration of ultrasound indices of synovitis, synovial membrane vascularization and the increase in the markers of immune-inflammatory RA activity and VEGF marker in the blood, which indicated decline in clinical assessment of the patients' health. The increase in ultrasound indices of synovial membrane thickness, pannus, osteochondral erosions closely correlated with the increase in RA duration, high blood levels of C-reactive protein, ACPA and FGF, which also spoke of deterioration of the clinical indices of the disease and radiographic progression of joint destruction.

Conclusion. The intensity of immune-inflammatory, proliferative and destructive processes and the synovial membrane angiogenesis can be assessed by ultrasound examination of joints in RA patients. The data obtained provide the possibility of recommending the application of the non-invasive technique of synovial membrane ultrasound for diagnosis and monitoring treatment efficacy in RA patients instead of expensive invasive techniques.

Key words: rheumatoid arthritis; synovial membrane; rheumatoid arthritis activity; arthroscopy.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительно-деструктивное заболевание суставов, для которого характерно поражение синовиальной оболочки (СО) как основного органа-мишени [1]. Важными звеньями многоуровневого патогенеза формирования гиперплазии СО при РА является новообразование сосудов (ангиогенез) и пролиферация фибробластов [2]. Гипоксия тканей, провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), стимулируют процессы ангиогенеза, которые в свою очередь увеличивают инфильтрацию и гиперплазию СО, обеспечивают рост массы паннуса и развитие костно-хрящевых эрозий [3].

Для диагностики РА используют разные инструментальные методы исследования структуры суставов: рентгенологический, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, УЗИ, артроскопию. Артроскопия может быть применена как с диагностической целью (макрооценка СО с биопсией и последующим гистологическим исследованием), так и с терапевтической [4, 5].

УЗИ суставов имеет многочисленные преимущества над рентгенографическим методом исследования, так как позволяет уже на ранних этапах РА выявить воспалительные и деструктивные изменения в периакулярных мягких тканях, определить наличие минимального объема свободной жидкости в полости сустава и околосуставных сумках, оценить характер этой жидкости. УЗИ обнаруживает изменения СО и паннуса, который начинает формироваться на ранней стадии развития РА, оценивает их васкуляризацию с помощью доплеровского сканирования, а также помогает выявить костно-хрящевые эрозии, когда деструкция при рентгенологическом исследовании не выявляется [6–8]. УЗИ суставов — метод высокой достоверности, информативности, неинвазивности (в отличие от артроскопии), доступен и экономичен (в сравнении с КТ и МРТ), дает возможность многократного динамического исследования в ходе проводимой терапии, не имеет противопоказаний [9].

Ряд исследований, направленных на оценку соотношения показателей УЗИ суставов с клиническими и лабораторными параметрами при РА, отличаются разными результатами: одни авторы установили четкую взаимосвязь с показателями оценки здоровья пациента (показателем шкалы HAQ, индексом Риччи и индексом активности РА DAS28, но не обнаружили ее с показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [10]; другие не обнаружили взаимосвязи с улучшением индекса DAS28 и снижением интенсивности васкуляризации СО после лечения у больных РА [11].

Такая ситуация обуславливает необходимость изучения взаимосвязей перекрестных звеньев патогенеза по данным углубленного анализа и сравнения показателей УЗИ суставов и клиничко-лабораторных показателей у больных РА.

Цель исследования — оценить корреляцию основных ультразвуковых показателей суставов с данными клиничко-лабораторно-инструментальных методов у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Обследовано 114 пациентов с РА (диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR, 2010) без сопутствующей патологии. Женщин было 86,6%, мужчин — 13,4%. Возраст больных составлял 22–65 лет (в среднем $47,70 \pm 10,22$ года), средняя длительность заболевания — $3,82 \pm 3,43$ года. Рентгенологическую стадию определяли согласно критериям Штейнброекера: 0 стадия (отсутствие изменений) установлена у 18 больных (15,9%), I стадия — у 42 (36,6%), II стадия — у 22 (19,6%), III стадия — у 19 (17,1%) и IV стадия — у 13 (10,8%). Клинически оценивали: суставной счет (число болезненных суставов — ЧБС, число припухших суставов — ЧПС), состояние здоровья пациента по шкале HAQ, оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценку степени активности РА проводили по индексу DAS28 с использованием в формуле показателя СРБ в крови пациента. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрации СРБ и TNF- α

(«Вектор-Бест», Россия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (Euroimmun, Германия), VEGF и FGF (BCM Diagnostic, Канада).

УЗИ коленных суставов проводили на аппарате ESAOTE MyLAB40 (Esaote, Нидерланды) с линейным датчиком 7,5L70 (частота — 7,5 МГц). Оценивали показатели: выпот в суставную щель, толщину СО, васкуляризацию СО, наличие паннуса и костно-хрящевых эрозий. Артроскопию коленного сустава с макрооценкой СО выполняли 33 пациентам (показание — хронический рецидивирующий синовит, рефрактерный к базисной терапии) с помощью артроскопа (Karl Storz, Германия) размером 2,4 мм с углом 30°.

Макрооценка включала показатели воспалительной и ворсинчатой гиперплазии СО, гиперемии с усиленным сосудистым рисунком, определение наличия паннуса и фибрина. Биопсийными щипцами диаметром 3,5 мм (Karl Storz, Германия) брали образцы СО, фиксировали в 10% растворе забуференного формалина (pH=7,0), окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования препаратов в проходящем свете осуществляли на микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия). Микрооценка СО включала выявление отека СО, гиперплазии ворсин с пролиферацией покровных клеток, признаков ангиогенеза, лимфоидной инфильтрации, дезорганизации соединительной ткани. Использовали полуколичественную оценку [4].

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Луганского государственного медицинского университета. Все обследованные пациенты подписали информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью непараметрических методов, корреляционного, многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа с использованием лицензионных программ Microsoft Excel и Statistica (StatSoft, США). Оценивали коэффициенты корреляции Спирмена (R), критерий Фишера (F), достоверность статистических показателей (p). Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты. УЗ-показатель выпота в суставную щель имел прямые корреляции с показателями ЧПС ($R=0,31$; $p=0,0038$), шкалы ВАШ ($R=0,34$; $p=0,00056$), СОЭ ($R=0,37$; $p=0,00036$), DAS28 ($R=0,35$; $p=0,00042$), TNF- α ($R=0,34$; $p=0,0006$) и VEGF ($R=0,42$; $p=0,00009$), но не взаимодействовал с полом, возрастом больных, длительностью РА, рентгенологической стадией, ЧБС, показателями шкалы HAQ, СРБ, уровнем АЦЦП, FGF в крови. Этот УЗ-показатель имел также прямые корреляции с артроскопическими показателями макрооценки СО: воспалительной гиперплазией ($R=0,35$; $p=0,025$), гиперемией СО ($R=0,31$; $p=0,042$) и наличием фибрина ($R=0,39$; $p=0,007$). С морфологическими показателями СО отек и ангиогенеза также были

установлены прямые корреляции ($R=0,41$; $p=0,0032$ и $R=0,31$; $p=0,042$ соответственно).

УЗ-показатель толщины СО имел прямые корреляции слабой силы с показателем TNF- α ($R=0,23$; $p=0,031$), умеренной силы — со шкалой ВАШ ($R=0,25$; $p=0,01$), сильные — с длительностью РА ($R=0,44$; $p=0,0012$), рентгенологической стадией ($R=0,52$; $p < 0,001$) и уровнем FGF в крови ($R=0,49$; $p=0,00019$). Прямые взаимодействия этого показателя установлены с артроскопическими показателями ворсинчатой гиперплазии и наличием паннуса ($R=0,41$; $p=0,01$ и $R=0,51$; $p=0,00017$ соответственно). С морфологическим показателем гиперплазии ворсин с пролиферацией покровных клеток была также обнаружена прямая корреляционная связь ($R=0,46$; $p=0,0034$). Следует отметить тенденцию к прямому взаимодействию с показателем лимфоидной инфильтрации СО, которая статистически не была достоверной ($R=0,29$; $p=0,05$).

УЗ-показатель степени васкуляризации СО имел сильные прямые корреляционные связи с ВАШ ($R=0,32$; $p=0,0014$), TNF- α ($R=0,35$; $p=0,00016$) и VEGF ($R=0,61$; $p < 0,001$), прямые связи умеренной силы с HAQ ($R=0,29$; $p=0,01$), СОЭ ($R=0,29$; $p=0,01$) и DAS28 ($R=0,29$; $p=0,01$), слабые — с СРБ ($R=0,21$; $p=0,042$) и АЦЦП ($R=0,22$; $p=0,036$). Также были установлены обратные корреляции между этим показателем и длительностью РА ($R=-0,39$; $p=0,0019$) и уровнем FGF ($R=-0,23$; $p=0,035$). Анализ взаимодействий между УЗ-показателем степени васкуляризации СО и показателями макрооценки СО показал, что сильные прямые корреляционные связи были с гиперемией СО ($R=0,61$; $p < 0,001$) и наличием паннуса ($R=0,31$; $p=0,025$). Также были установлены прямые корреляции с морфологическими показателями — ангиогенезом СО и лимфоидной инфильтрацией ($R=0,55$; $p=0,00011$ и $R=0,30$; $p=0,037$ соответственно).

УЗ-показатель формирования паннуса имел сильные прямые корреляционные связи с длительностью РА ($R=0,71$; $p < 0,001$), рентгенологической стадией ($R=0,66$; $p < 0,001$) и уровнем FGF в крови ($R=0,58$; $p=0,00001$), корреляции слабой силы — с ЧБС ($R=0,26$; $p=0,037$). Анализ взаимодействий УЗ-показателя паннуса с артроскопическими показателями СО выявил наличие прямых корреляций с показателями ворсинчатой гиперплазии, гиперемией и наличием паннуса ($R=0,36$; $p=0,02$; $R=0,31$; $p=0,03$ и $R=0,61$; $p < 0,001$ соответственно). Также были установлены прямые корреляции с морфологическими показателями — гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток и ангиогенезом ($R=0,46$; $p=0,01$ и $R=0,31$; $p=0,03$ соответственно).

УЗ-показатель костно-хрящевых эрозий имел сильные прямые корреляционные связи с длительностью РА ($R=0,62$; $p < 0,001$), рентгенологической стадией ($R=0,67$; $p < 0,001$) и уровнем FGF в крови ($R=0,47$; $p=0,00011$), корреляции слабой силы отмечали с HAQ ($R=0,22$; $p=0,035$), СРБ ($R=0,24$; $p=0,021$), DAS28

($R=0,21$; $p=0,042$) и уровнем АЦЦП в крови ($R=0,21$; $p=0,04$). Анализ связей с артроскопическими показателями СО показал прямые корреляции с ворсинчатой гиперплазией и наличием паннуса ($R=0,31$; $p=0,03$ и $R=0,52$; $p=0,0001$ соответственно). Обнаружены также прямые корреляции со следующими морфологическими показателями: гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток, ангиогенезом и дезорганизацией соединительной ткани ($R=0,36$; $p=0,02$; $R=0,31$; $p=0,04$ и $R=0,34$; $p=0,03$ соответственно).

Проведенный дисперсионный анализ ANOVA/MANOVA влияния различных показателей УЗИ суставов на степень активности РА по индексу DAS28 (табл. 1) показал, что достаточная внутригрупповая дисперсия наблюдалась у показателей выпота в суставную щель и степени васкуляризации СО, что соответствовало статистической значимости по критерию Фишера ($p<0,05$).

Дисперсионный анализ ANOVA/MANOVA влияния различных показателей УЗИ суставов на рентгенологическую стадию у больных РА (табл. 2) показал, что наибольшая внутригрупповая дисперсия наблюдалась у показателей паннуса и костно-хрящевых эрозий, критерий Фишера был достаточно высоким ($p<0,001$). Показатели толщины СО и васкуляризации имели меньшую силу воздействия на рентгенологическую стадию, но по критерию Фишера влияние было статистически значимым ($p<0,01$).

Обсуждение. В нашем исследовании УЗ-показатель выпота в суставную щель имел четкие взаимосвязи с лабораторными показателями активности РА: СОЭ, DAS28, TNF- α , что подтверждалось высокими показателями воспалительной макро- и микрооценки СО: воспалительной гиперплазией, гиперемией СО и наличием фибрина, отеком СО и ангиогенезом СО. Это подтверждает данные о том, что интенсивность экссудативно-воспалительных процессов при РА зависит от выработки провоспалительных цитокинов, степени активности РА и процессов ангиогенеза [12, 13].

УЗ-показатель степени васкуляризации СО тесно взаимосвязан с лабораторными высокими показателями TNF- α и VEGF, СОЭ и DAS28, что артроскопически подтверждали показатели гиперемии СО и гистологические показатели ангиогенеза СО, лимфоидной инфильтрации. Повышение маркеров ангиогенеза, выработка провоспалительных цитокинов и повышение активности заболевания обуславливают усиление

Т а б л и ц а 1

Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния показателей УЗИ суставов на индекс активности ревматоидного артрита DAS28

Показатели	SS	df	MS	F	p
Выпот в суставную щель	12,1	2	6,07	8,99	0,0002
Толщина синовиальной оболочки	0,49	3	0,16	0,21	0,89
Васкуляризация синовиальной оболочки	8,99	3	2,99	4,23	0,007
Паннус	1,78	3	0,594	0,767	0,52
Эрозии	4,13	3	1,375	1,824	0,15

З д е с ь: SS — сумма квадратов отклонений; df — число степеней свободы; MS — оценка дисперсии между выборками.

Т а б л и ц а 2

Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния показателей УЗИ суставов на рентгенологическую стадию ревматоидного артрита

Показатели	SS	df	MS	F	p
Выпот в суставную щель	3,47	2	1,73	1,73	0,18
Толщина синовиальной оболочки	39,31	3	13,10	19,19	<0,001
Васкуляризация синовиальной оболочки	12,33	3	4,11	4,42	0,006
Паннус	76,49	3	25,49	74,62	<0,001
Эрозии	77,77	3	25,92	78,56	<0,001

З д е с ь: SS — сумма квадратов отклонений; df — число степеней свободы; MS — оценка дисперсии между выборками.

процессов васкуляризации СО, клеточной инфильтрации и роста паннуса с последующим развитием деструктивных изменений [7, 11, 14].

УЗ-показатели толщины СО, наличия паннуса и костно-хрящевых эрозий тесно взаимосвязаны с уровнем FGF в крови у больных РА. По данным литературы [3], FGF активизирует ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, что в свою очередь увеличивает рост паннуса и деструкцию суставной ткани.

УЗ-показатели толщины СО, наличия паннуса и костно-хрящевых эрозий взаимосвязаны с уровнями СРБ и АЦЦП в крови у обследованных больных РА, что подтверждает ряд исследований, показывающих СРБ и АЦЦП маркерами быстрого развития деструктивных изменений при РА [15, 16].

УЗ-показатели толщины СО, наличия паннуса и костно-хрящевых эрозий коррелируют с артроскопическими показателями ворсинчатой гиперплазии и наличием паннуса, а также с морфологическими показателями — гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток, ангиогенезом и дезорганизацией соединительной ткани.

Установленные четкие взаимодействия УЗ-показателей состояния СО при РА с показателями макро- и микрооценки СО позволяют нам сделать вывод о достаточном уровне УЗ-отображения СО при

сравнении данных с артроскопическим и/или морфологическим исследованием, т.е. показатели УЗИ соотносятся с идентичными показателями макро- и микрооценки СО у всех обследованных больных РА в нашем исследовании.

Таким образом, установлены взаимосвязи между ухудшением показателей УЗИ суставов, в частности выпота в суставную щель, гиперваскуляризации СО, с нарастанием лабораторных показателей иммунно-воспалительной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28, АЦЦП, TNF-α), повышением уровня маркеров ангиогенеза VEGF в крови, что в свою очередь приводит к ухудшению клинических показателей (ЧПС, ВАШ, НАQ). Ухудшение УЗ-показателей толщины СО, наличия паннуса и костно-хрящевых эрозий тесно взаимодействует с нарастанием длительности РА, высоким уровнем маркеров агрессивного течения РА (СРБ, АЦЦП) и фактора пролиферации FGF, что также приводит к ухудшению клинических показателей (ЧПС, ВАШ, НАQ) и прогрессированию деструкции суставов (рентгенологической стадии).

Заключение. Анализ показателей УЗИ суставов — выпота в суставную щель, степени васкуляризации синовиальной оболочки — позволяет оценить интенсивность ангиогенеза и иммунно-воспалительных процессов при ревматоидном артрите. УЗ-показатели гипертрофии синовиальной оболочки, формирования паннуса и костно-хрящевых эрозий отражают интенсивность пролиферативно-деструктивных процессов у больных ревматоидным артритом. Полученные данные позволяют рекомендовать применение неинвазивного метода УЗИ синовиальной оболочки как с диагностической целью, так и для мониторинга эффективности лечения у больных ревматоидным артритом вместо дорогих инвазивных методик.

Финансирование исследования. Исследование выполнено согласно плану Научно-исследовательской работы Луганского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. У автора нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J* 2011; 5: 107–114, <https://doi.org/10.2174/1874312901105010107>.
2. Dhaouadi T., Sfar I., Abelmoula L., Jendoubi-Ayed S., Aouadi H., Ben Abdellah T., Ayed K., Zouari R., Gorgi Y. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. *Tunis Med* 2007; 85(12): 991–998.
3. Malemud C.J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2007; 375(1–2): 10–19, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.033>.
4. Лялина В.В., Шехтер А.Б. Артроскопия и морфология синовиитов. М: Наука; 2007; 108 с. Lyalina V.V., Shekhter A.B. *Artroskopiya i morfologiya sinovitov* [Arthroscopy and morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007; 108 p.

5. Af Klint E., Catrina A.I., Matt P., Neregråd P., Lampa J., Ulfgrén A.K., Klareskog L., Lindblad S. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3): R81, <https://doi.org/10.1186/ar2714>.
6. Ten Cate D.F., Luime J.J., Swen N., Gerards A.H., De Jager M.H., Basoski N.M., Hazes J.M., Haagsma C.J., Jacobs J.W. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis — a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R4, <https://doi.org/10.1186/ar4132>.
7. Fukae J., Tanimura K., Atsumi T., Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(4): 586–591, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket311>.
8. Коробкова А.С., Агафонов А.В., Туев А.В., Василец Л.М., Хлынова О.В., Желобов В.Г., Григориади Н.Е. Возможности ультразвукового исследования в оценке локального воспаления при ревматоидном артрите. Современные проблемы науки и образования 2013; 6. Korobkova A.S., Agafonov A.V., Tuev A.V., Vasilets L.M., Khlynova O.V., Zhelobov V.G., Grigoriadi N.E. Possibilities of ultrasonography in assessment local inflammation in rheumatoid arthritis. *Modern Problems of Science and Education* 2013; 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11383>.
9. Курзанцева О.М., Мурашковский А.Л., Трофимов А.Ф., Федоров В.И. Дифференциальная диагностика деформирующего остеоартроза и ревматоидного артрита при поражении коленного сустава с использованием УЗИ. *SonoAce International* 2005; 13: 78–81. Kurzantseva O.M., Murashkovskiy A.L., Trofimov A.F., Fedorov V.I. Ultrasound differential diagnosis of deforming osteoarthritis and rheumatoid arthritis in knee joint lesion. *SonoAce International* 2005; 13: 78–81. URL: <http://www.medison.ru/si/art198.htm>.
10. Ozgocmen S., Ozdemir H., Kiris A., Bozgeyik Z., Ardicoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J* 2008; 101(3): 240–245, <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318164e16a>.
11. Hama M., Uehara T., Takase K., Ihata A., Ueda A., Takeno M., Shizukuishi K., Tateishi U., Ishigatsubo Y. 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(5): 1327–1333, <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1802-5>.
12. Zufferey P., Möller B., Brulhart L., Tamborini G., Scherer A., Finckh A., Ziswiler H.R. 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 Spine* 2014; 81(5): 426–432, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.04.014>.
13. Ramírez J., Ruíz-Esquide V., Pomés I., Celis R., Cuervo A., Hernández M.V., Pomés J., Pablos J.L., Sanmartí R., Cañete J.D. 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; 16(1): R5, <https://doi.org/10.1186/ar4431>.
14. Dougados M., Devauchelle-Pensec V., Ferlet J.F., Jousse-Joulin S., D'Agostino M.A., Backhaus M., Bentin J., Chalès G., Chary-Valckenaere I., Conaghan P., Wakefield R.J.,

Etchepare F., Gaudin P., Grassi W., van der Heijde D., Mariette X., Naredo E., Szkudlarek M. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 665–671, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201469>.

15. Rönnelid J., Wick M.C., Lampa J., Lindblad S., Nordmark B., Klareskog L., van Vollenhoven R.F. Longitudinal

analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(12): 1744–1749.

16. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinated protein/peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 125, <https://doi.org/10.1186/ar2786>.