

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЭРОЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

СИРОТКО О.В., ЛИТВЯКОВ А.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии*

Резюме. Проведено мультиплоскостное динамическое ультразвуковое обследование 594 суставов кистей: 69 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и 30 человек контрольной группы. В результате анализа полученных данных выявлено присутствие трех видов эрозий при РА: пролиферативно-обусловленные (99%), сочетанные пролиферативно-воспалительные (96%) и воспалительно-деструктивные (89,6%). Из этого следует, что РА – это заболевание, в котором имеется сочетание пролиферации и деструкции с воспалительным характером.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, очаговый паннус, патологическая васкуляризация, эрозия.

Abstract. Multiplane dynamic ultrasonic investigation of 594 joints of the hands: 69 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 30 persons of the control group was conducted. As a result of the analysis of the obtained data three kinds of erosions were revealed in RA: proliferatively caused (99%), simultaneous proliferative-inflammatory (96%) and inflammatory-destructive (89,6%). It follows that RA is a disease in which there is a combination of proliferation and inflammatory character destruction.

Среди населения трудоспособного возраста в структуре болезней костно-мышечной системы одно из первых мест занимает ревматоидный артрит (РА), который вследствие выраженной склонности к хронизации и быстрому прогрессированию патологического процесса является постоянным источником инвалидизации населения [1].

Ревматоидный артрит (РА) является системным аутоиммунным заболеванием, сус-

тавная патология при котором обусловлена аномальной синовиальной гиперплазией, локальной инфильтрацией воспалительными клеточными элементами с последующей деградацией синовиальной оболочки и деструкцией хряща в воспаленном суставе [2, 3]. Гиперпластические изменения охватывают макрофаго-подобные и фибробласт-подобные синовиальные клетки. Фибробласт-подобные синовиоциты демонстрируют пред-неопластические характеристики с инвазивными тенденциями и экспрессией прото-онкогенов [4]. Появление трансформировавшихся синовиоцитов связывалось с феноменом встревоженного «онкогенного пути» [5]. Высказывалось

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, ул. Смоленская д.13, корп.4, кв.61. Тел.моб.: +375 (29) 607-27-85, e-mail: olgasirotko@rambler.ru – Сиротко О.В.

мнение, что РА представляет собой «рак сустава», основанное на морфофункциональном сходстве РА с некоторыми лимфомами, для которых также характерны наблюдаемые в ревматоидном синовиите локальная гиперплазия и ангиогенез [6]. В поздних стадиях развития заболевания синовиальная пролиферация способна ослабевать и паннус замещается соединительной тканью [7].

С одной стороны, избыточность апоптоза суставных клеточных элементов, а с другой, недостаточная эффективность механизмов индукции апоптоза, формирующих паннус синовиоцитов, является одним из фундаментальных факторов в патогенезе РА [8]. Проллиферирующие синовиоциты при РА характеризуются уникальной резистентностью к Fas (CD95)–Fas ligand (CD178) опосредованному апоптозу [9]. Компенсаторно избыточная секреция проапоптозных молекул инфильтрирующими пораженный сустав мононуклеарами, в первую очередь фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), формирует жесткую проапоптозную среду в тканевых структурах сустава. В этих обстоятельствах при РА имеет место интенсивный апоптоз нормальных, не связанных с паннусом, суставных хондроцитов и синовиоцитов [10], нарастающий при увеличении длительности заболевания [11]. В таких условиях выживают клетки или способные экспрессировать непроницаемый для индуцирующих апоптоз молекул матрикс (остеобласты), или обладающие заблокированными рецепторами, проводящими проапоптозные стимулы. Проапоптозный селективный прессинг устраняет незащищенные клеточные элементы синовиальной оболочки и суставного хряща, которые замещаются костной тканью. В этих условиях пролиферирующие фибробласт-подобные синовиоциты составляющие инвазирующий суставные и околоуставные ткани паннус, демонстрируют драматическую нечувствительность к проапоптозной Fas–FasL стимуляции опосредованной в том числе ФНО-альфа [12] И инвазирующий опухолеподобный паннус, и мощная экспрессия проапоптозных и разрушающих хрящевой и костный матрикс стимулов способны вызвать эрозирующее повреждение

околосуставной кости. Разграничение этих двух видов эрозий имеет принципиальное значение, так как противовоспалительная терапия не способна подавить эрозирование, обусловленное экспансией паннуса [13], тогда как цитостатическая терапия метотрексатом, подавляя пролиферацию синовиоцитов, ведет к регуляторному снижению экспрессии проапоптозных цитокинов, что уменьшает эрозивное повреждение кости, и обусловленное паннусом, и вызванное воспалением.

Целью данной работы явилось выяснение особенностей эрозивных поражений суставов при РА как связанных с инвазирующей экспансией паннуса, так и индуцированных локальным воспалением используя технику ультразвуковой визуализации, на основании полученных результатов разработать критерии ранней и дифференциальной диагностики суставных поражений при РА.

Методы

В ходе нашей работы было обследовано 99 человек. Среди них 69 пациентов с РА, которые находились на лечении в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» и 30 человек из контрольной группы (КГ), сопоставимые по полу и возрасту.

Все пациенты проходили стандартное комплексное клиническое обследование согласно протоколам МЗ РБ, которое включало: общий анализ крови (определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ и лейкоцитарной формулы), мочи, анализ основных биохимических показателей крови и Rtg-графию суставов. У 30 пациентов был проведен анализ на выявление антител к циклическому цитруллинному пептиду. Для расчета чувствительности, специфичности и доли истинных результатов УЗИ и Rtg-графии в диагностике наличия эрозивного поражения 3 пациентам с РА была выполнена магнитно-резонансная томография суставов кистей.

В группе пациентов с РА большинство составляли женщины - 57 человек (80,3%), мужчин было 14 человек (19,7%). Медиана

возраста пациентов с РА к началу исследования составила 39 лет (34-46), что в целом соответствует общей тенденции при РА (Каратеев Д.Е., 2003).

Медиана длительности течения РА составила 4 года (1,75-10). Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями ACR 1987г. Среди пациентов с РА было 17 (24%) пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА): 12 (70,6%) женщин и 5 (29,4%) мужчин. Медиана возраста пациентов с рРА составила 36 лет (29,5-44,7), а медиана длительности течения - 1 год (0,5-1 год).

Серопозитивный вариант РА по ревмофактору выявлен у 45 пациентов (65,2%), серонегативный – у 24 пациентов (34,8%), активность воспалительного процесса I степени была у 19 (27,5%), II – у 36 (52,2%), III – у 14 (20,3%) пациентов. У 27 (90%) пациентов с РА были выявлены антитела к циклическому цитруллиновому пептиду. I степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата имели 24 (34,8%), II – 43 (62,3%), III – 2 (2,9%) пациента. Все 69 (100%) пациентов с РА были трудоспособного возраста. Среди них 6 (8,7%) пациентов имели группу инвалидности. Результаты Rtg-графии суставов приведены ниже (табл. 1).

Лечение проводили в соответствии со стандартным протоколом МЗ РБ. Метотрексат получали 37 (52,1%) человек в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю. Все пациенты систематически принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в обычных дозировках.

Сопутствующие заболевания: у всех 69 (100%) пациентов было выявлено атероскле-

ротическое поражение сонных артерий, у 17,4% пациентов – НПВС-гастропатия, у 15,9% пациентов - артериальная гипертензия и у 4,4% – язва желудка.

Контрольной группой послужили отобранные рандомизированным методом пациенты, проходившие медицинский осмотр на базе Клиники ВГМУ, у которых в анамнезе и клинически на момент осмотра отсутствовали симптомы заболевания суставов. Среди них 15 мужчин (50%) и 15 женщин (50%). Медиана возраста в КГ составила 38,5 лет (33-48).

В группе контроля сопутствующая патология имела место у 24 (80%) пациентов. Заболевания эндокринной системы обнаруживались у 9 (30%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта - у 6 (20%), заболевания сердечнососудистой системы - у 5 (16,7%), заболевания нервной системы - у 4 (13,3%).

При Rtg-графии суставов у пациентов КГ патология суставов не обнаружена.

Всем пациентам проводилось мультиплоскостное динамическое исследование суставов ультразвуковым аппаратом экспертного класса «Voluson 730 GE-Expert» (GE Medical Systems, Wisconsin, U.S.A.), оборудованным линейным преобразователем с частотой 12 МГц в В-режиме, в цветовом режиме (цветовой доплер) с частотой 9.0 МГц. Исследование включало тыльную, ладонную и боковую поверхности лучезапястных и II, V пястно-фаланговых суставов с перемещением датчика вдоль и поперек интересующей области для лучшей визуализации анатомических структур.

Обработка цифровых данных проводилась на современном персональном компьютере с использованием статистических паке-

Таблица 1

Результаты Rtg-графии суставов пациентов РА

Стадии артрита по Штейнбрюкеры	Пациенты с РА абс, (%)
Нет изменений	-
I стадия	8 (11,6%)
II стадия	21 (30,4%)
III стадия	26 (37,7%)
IV стадия	14 (20,3%)

тов программы Microsoft Excel 7 и программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Количественные статистические данные были представлены, как медиана (Me) и граница верхнего и нижнего квартилей (25-75%). Для качественных переменных определяли долю (%) от общего числа случаев. Применялись методы описательной статистики. При сравнении групп использовались непараметрические методы статистического анализа - U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности, превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвукового исследования 120 суставов 30 пациентов из КГ были получены следующие результаты: суставные поверхности костей визуализировались в виде гиперэхогенных структур с четким ровным контуром, однородной эхоструктуры; синовиальная оболочка не визуализировалась либо была однородной эхоструктуры, толщиной не более 2,9 мм; сухожилие определялось в виде гиперэхогенного тяжа, толщиной не более 1 мм.

Результаты УЗИ суставов у пациентов с РА приведены ниже (табл. 2).

При анализе результатов УЗИ 414 суставов у 69 пациентов с РА нами было выявлено присутствие трех видов эрозий: пролиферативно-обусловленные (эрозии паннуса), сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии и воспалительно-деструктивные (истинные эрозии воспаления), которые имеют принципиальные различия при ультразвуковой визуализации. В свою очередь воспалительно-деструктивные эрозии подразделялись на эрозии острого воспаления и эрозии хронического воспаления, которые также имели принципиальные различия при ультразвуковой визуализации.

Эрозии паннуса визуализировались как структурно неоднородный, умеренно гипоэхогенный костный дефект без гиперэхогенного контура со стороны разрушающейся кости (не имеют зоны остеосклероза) в сочетании с выраженным очаговым увеличением толщины синовиальной оболочки (очаговый паннус) над эрозией. В проекции эрозий паннуса

измененный синовиальный имел признаки патологической васкуляризации (неоангиогенез) при использовании тканевого доплера. Этот факт указывал на то, что данные эрозии сформировались за счет очагового паннуса.

Сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии визуализировались как структурно неоднородный, нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости с гиперэхогенным контуром под очаговым паннусом в сочетании с истончением/отсутствием визуализации синовиального слоя над эрозией вне паннуса.

Эрозии острого воспаления характеризовались как нелинейный краевой дефект кортикального слоя суставной поверхности кости с гипоэхогенным контуром в виде разрушения субхондральной замыкательной пластины и участка губчатой кости эпифиза сустава, который был виден как при поперечном, так и при продольном сканировании сустава. Эрозии хронического воспаления отличались от эрозий острого воспаления гиперэхогенным контуром со стороны пораженной кости (имеют зону остеосклероза за счет формирования костного матрикса).

Также у пациентов с РА выявлялась гипоэхогенность, неоднородность, увеличение объема более 1,5 см сухожильно-связочного аппарата (теносиновит) и околоуставных мягких тканей (периартикулярный отек); присутствие расширенной гипо- или анэхогенной зоны в полости сустава (вторичный синовит); периартикулярный выпот. В редких случаях при высокой активности воспалительного процесса был выявлен энтезит (утолщение и гипоэхогенность энтеза за счет воспаления) с формированием эрозии воспаления под ним с положительной «болевым пробой» под контролем УЗИ. В остальных случаях «болевым пробой» была отрицательной.

Как видно из приведенных в таблице 4 данных, эрозии острого и хронического воспаления визуализировались в 45,6% и 89,6% суставов соответственно, а эрозии паннуса - в 99% суставов. В 96% случаев имели место сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии.

В ходе проведения УЗИ суставов при рРА регистрировались все те же ультразвуковые признаки поражения суставов, только в

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования суставов пациентов с РА

Признаки		Суставы пациентов с РА, (n=414)		
		Абсолютное число суставов, шт.	Относительное число суставов, %	
Синовиальная оболочка	не изменена	-	-	
	синовит	370	89,4	
	гипоэхогенный валик	389	91,8	
	нечеткая	189	45,7	
	четкая	218	52,7	
	очаговый паннус	400	96,6	
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен	-	-	
	неровный	408	98,5	
	эрозии острого воспаления	189	45,6	
	эрозии хронического воспаления	371	89,6	
	эрозии от инвазивного роста паннуса	410	99,0	
	сочетанные эрозии	397	96	
Суставная щель	не изменена			
	сужение	373	90,0	
	отсутствует	33	7,9	
Сухожильно-связочный аппарат	сухожилие / связка	не изменено	81	19,6
		однородная структура	138	33,3
		неоднородная структура	177	42,8
		теносиновит	280	67,6
	энтез	не изменен	323	78
		утолщение	42	10,1
		гипоэхогенные участки	46	11,1
		гиперэхогенные участки (кальцинаты)	9	2,17
Кортикальный слой в местах фиксации энтеза	не изменен	371	89,6	
	остеолиз (эрозия воспаления)	27	6,5	
	остеит	4	0,96	
Отек мягких тканей	перизнтезиальный	21	5,1	
	периартикулярный	366	88,4	
Выпот	перизнтезиальный	24	5,9	
	периартикулярный	277	66,9	

Примечание: n - число исследованных суставов, «-» - признак не выявлен.

другом процентном соотношении по отношению к пациентам с РА с длительностью артрита более 1 года (табл. 3).

При сравнении результатов УЗИ у пациентов с разной длительностью РА, эрозии ост-

рого воспаления визуализировались достоверно ($p < 0,001$) чаще при рРА, чем при РА с длительностью более 1 года, а эрозии хронического воспаления визуализировались достоверно ($p < 0,001$) чаще при РА с длительностью

Таблица 3

**Результаты ультразвукового исследования суставов пациентов с РА
с разной длительностью заболевания**

Признаки		Суставы пациентов с РА, (n=414)		
		Ранний РА, (n=102), %	РА более 1 года (n=312), %	
Синовиальная оболочка	не изменена	-	-	
	синовит	100**	85,9	
	гипоэхогенный валик	99**	89,4	
	нечеткая	52,9***	43,2	
	четкая	47	54,5	
	очаговый паннус	98	96	
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен	-	-	
	неровный	100	100	
	эрозии острого воспаления	63,7*	39,7	
	эрозии хронического воспаления	78,4	93,3*	
	эрозии от инвазивного роста паннуса	96	99***	
	сочетанные эрозии	80	94*	
Суставная щель	не изменена	-	-	
	сужение	98**	89,1	
	отсутствует	2	10,9**	
Сухожильно-связочный аппарат	сухожилие/ связка	не изменено	18,6	19,9
		однородная структура	44,4*	25,8
		неоднородная структура	38,2	44,2
		теносиновит	76,5***	64,7
	энтез	не изменен	70,6	80,4***
		утолщение	12,7	9,3
		гипоэхогенные участки	16,6***	9,3
		гиперэхогенные участки (кальцинаты)	-	2,9***
Кортикальный слой в местах фиксации энтеза	не изменен	80,2	89,7**	
	остеолиз (эрозия воспаления)	6,86	6,4	
	остеит	0,98	0,6	
Отек мягких тканей	перизнтезиальный	8,8***	3,8	
	периартикулярный	89	88	
Выпот	перизнтезиальный	10,7**	4,1	
	периартикулярный	62,7	68,2	

Примечание: n - число исследованных суставов; «-» - признак не выявлен; * - уровень $p < 0,001$; ** - уровень $p < 0,01$; *** - уровень $p < 0,05$.

более 1 года, чем при рРА. Эрозии от инвазивного роста очагового паннуса визуализировались достоверно ($p < 0,05$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА. При РА с длительностью более 1 года сочетанные пролиферативно-воспалительные эрозии визуализировались достоверно ($p < 0,0001$) чаще, чем при рРА.

При сравнении результатов УЗИ и Rtg-графии суставов пациентов с РА (табл. 4) было установлено, что УЗИ позволяет достоверно ($p < 0,0001$) в большем числе суставов визуализировать наличие эрозивного поражения и позволяет выявить особенности этого поражения (вид эрозий).

Таблица 4

Сравнение результатов УЗИ и Rtg-графии суставов у пациентов с РА в выявлении эрозий

Признаки		Пациенты С РА		Р
		Rtg-графия (n=414), %	УЗИ (n=414), %	
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен	-	-	p<0,0001
	неровный	22,0	98,5	
	эрозии острого воспаления	align="center">68,0	45,6	
	эрозии хронического воспаления		89,6	
	эрозии от инвазивного роста паннуса		99,0	
	сочетанные эрозии		96,0	

Примечание: n - число исследованных суставов; «-» - признак не выявлен; p - статистическая значимость различий между группами.

Используя метод четырехпольной таблицы Флетчера были вычислены чувствительность, специфичность и доля истинных результатов УЗИ и Rtg-графии относительно «золотого стандарта» (МРТ). Были получены следующие значения: чувствительность УЗИ составила 95,9%, а Rtg-графии - 53,3%; специфичность УЗИ - 93,7%, а Rtg-графии - 85,8%. Доля истинных результатов при УЗИ суставов составила 95,8%, а Rtg-графии - 90,5%.

Заключение

Полученные данные об особенностях эрозивного поражения суставов свидетельствуют о том, что в формировании костной деструкции при ревматоидном артрите принимает участие не только опухолеподобный (пролиферативный) процесс в виде инвазивного роста паннуса (фибробластоподобные синовиоциты, у которых заблокирован апоптоз) с неоангиогенезом и формированием эрозий паннуса (без гиперэхогенного контура), но и воспалительный процесс, при котором под действием избыточной секреции проапоптозных молекул, в первую очередь ФНО-альфа, направленных организмом на подавление роста паннуса, происходит формирование эрозий воспаления (с гиперэхогенным контуром за счет формирования костного матрикса). Кроме того, из анализа полученных данных следует, что при РА про-

исходит сочетанное воздействие этих двух процессов с формированием сочетанных пролиферативно-воспалительных эрозий, которые представляют собой следующее сочетание ультразвуковых признаков: нелинейный краевой дефект с гиперэхогенным контуром, патологически измененную синовиальную оболочку – очаговый паннус над эрозией и истончение (либо отсутствие) синовия вне паннуса над эрозией. Применение в качестве базисной терапии цитостатиков (метотрексат, делагил, плаквенил), их эффективность в терапии РА подтверждает тот факт, что паннус при РА обладает опухолеподобным ростом [14, 15].

На основании полученных результатов выделены следующие основные ультразвуковые критерии эрозивного поражения суставов при РА:

- очаговый паннус (96,6%), который представляет собой участок патологически измененной синовиальной оболочки толщиной более 3 мм с опухолеподобным инвазивным ростом и патологической васкуляризацией при использовании тканевого доплера;
- эрозивное поражение суставов, которое может быть представлено в следующих вариантах:

- 1) структурно неоднородный, умеренно гипозоногенный нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости без гиперэхогенного контура под очаговым паннусом – пролиферативно-обусловленная эрозия (99% суставов);

2) структурно неоднородный, нелинейный краевой дефект суставной поверхности кости с гиперэхогенным контуром под очаговым паннусом – сочетанная пролиферативно-воспалительная эрозия (96% суставов);

3) нелинейный краевой дефект с гиперэхогенным контуром со стороны пораженной кости – воспалительно-деструктивная эрозия (89,6% суставов) вне паннуса;

— истончение / отсутствие синовиального слоя над эрозией вне паннуса.

Дополнительными УЗ-признаками поражения суставов у пациентов с РА являются: вторичный синовит (89,4%), отек периартикулярных мягких тканей (88,4%), теносиновит (67,6%), периартикулярный выпот (66,9%).

В результате сопоставления полученных результатов исследования у пациентов с РА и рРА нами установлено, что:

— Пролиферативно-обусловленные эрозии визуализировались достоверно ($p < 0,05$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА;

— Воспалительно-деструктивные эрозии визуализировались достоверно ($p < 0,001$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА;

— Сочетание пролиферативно-обусловленных и воспалительно-деструктивных эрозий визуализировалось достоверно ($p < 0,0001$) чаще при РА с длительностью более 1 года, чем при рРА.

В результате сопоставления инструментальных методов исследования суставов установлено, что УЗИ достоверно более информативно ($p < 0,001$) в диагностике наличия эрозивных поражений суставов, выявлении особенностей характера эрозивного поражения при РА по сравнению с Rtg-графией суставов (чувствительность и специфичность УЗИ составила 95,9% и 93,7%, а Rtg-графии – 53,3% и 85,8% соответственно, доля истинных результатов 95,8 и 90,5% соответственно).

тическая ревматология. – 2001. - №1. - С.5-7.

2. Harris, E.D. Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy / E.D. Jr. Harris // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1277–1289;
3. Smith, M.D. Apoptosis in the rheumatoid arthritis synovial membrane: modulation by disease-modifying anti-rheumatic drug treatment / M.D. Smith [et al] // *Rheumatology.* - 2010. - Vol. 49. - No. 5. - P. 862-875
4. Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? // *Arthritis Rheum.* - 1996. - Vol.39. - P. 1781–1790
5. Muller-Ladner, U. Oncogenes in rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner [et al] // *Rheum Dis Clin North Am.* - 1995. - Vol. 21. - P. 675–690.
6. Jenkins, J.J. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: a guide to therapy / J.J. Jenkins, K.J.Hardy, R.W. McMurray // *Am J Med Sci.* - 2002. – Vol. 323. – P. 171-180.
7. Firestein, G.S. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium / G.S.Firestein, M.Yeo, N.J. Zvaifler // *J Clin Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P.1631–1638.
8. Pope, R.M. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis / R.M. Pope // *Nat Rev Immunol.* - 2002. - Vol. 2. - P. 527–535.
9. Peng, S.L. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis / S.L. Peng // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – No. 1. – P. 26–30.
10. Itoh, K. Central role of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts / K. Itoh [et al] // *Rheumatology.* - 2004. - Vol. 43. - P. 277-285.
11. Catrina A.I. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium / A.I. Catrina [et al] // *Ann Rheum Dis* - 2002. - Vol. 61. - P. 934–936.
12. Itoh, K. Central role of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts / K. Itoh [et al] // *Rheumatology.* - 2004. - Vol. 43. - P. 277-285.
13. Mulherin, D. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ / D. Mulherin, O. Fitzgerald, B. Bresnihan // *British Journal of Rheumatology.* - 1996. – Vol. 35. – P.1263-1268
14. Deane, K. RA therapies in 2009: The latest on drug effectiveness / K. Deane, S. West // *The Journal of Musculoskeletal Medicine.* – 2009. - Vol. 26 No. 1026
15. Кевра, В.М. Использование медленно действующих препаратов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом / В.М. Кевра // *Медицинские новости.* – 2005. – №9. – С. 83-86.

Литература

1. Брундтланд, Г.Х. Речь на открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13 January 2000, Geneva) / Г.Х. Брундтланд // *Научно-прак-*

Поступила 24.11.2011 г.

Принята в печать 02.12.2011 г.