

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Солодовникова Ирина Сергеевна

**Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике гемофилической
артропатии**

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор
Завадовская Вера Дмитриевна

Томск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 12 |
| 1.1 Классификация гемофилии и современные клиничко-патогенетические аспекты гемофилической артропатии..... | 12 |
| 1.2 Диагностика гемофилии..... | 18 |
| 1.2.1 Сбор анамнеза..... | 18 |
| 1.2.2 Физикальное обследование..... | 19 |
| 1.2.3 Лабораторная диагностика..... | 20 |
| 1.3 Актуальные аспекты лучевой диагностики гемофилической артропатии..... | 21 |
| 1.3.1 Рентгенография..... | 21 |
| 1.3.2 Ультразвуковая диагностика..... | 23 |
| 1.3.3 Компьютерная томография..... | 25 |
| 1.3.4 Магнитно-резонансная томография..... | 25 |
| 1.4 Современные методы лечения гемофилической артропатии..... | 32 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 38 |
| 2.1. Клинические группы..... | 38 |
| 2.2 Методы исследования..... | 42 |
| 2.2.1. Клиничко-анамнестический метод..... | 44 |
| 2.2.2 Лабораторная диагностика..... | 46 |
| 2.2.3 Методы инструментальной диагностики..... | 47 |
| 2.3 Статистическая обработка полученных результатов..... | 52 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 54 |
| 3.1 Оценка состояния суставов у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией..... | 54 |

| | |
|---|-----|
| 3.1.1 Результаты клинической оценки состояния суставов..... | 54 |
| 3.1.2 Результаты рентгенографии суставов..... | 55 |
| 3.1.3 Результаты МР-томографии суставов..... | 57 |
| 3.1.4 Интерпретация данных статистической обработки..... | 75 |
| 3.2 Оценка состояния суставов у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией..... | 82 |
| 3.2.1 Результаты клинической оценки состояния суставов..... | 82 |
| 3.2.2 Результаты рентгенографии суставов..... | 83 |
| 3.2.3 Результаты МР-томографии суставов..... | 85 |
| 3.2.4 Интерпретация данных статистической обработки..... | 96 |
| 3.3 МР-изменения, выявленные при повторном исследовании во 2 группе пациентов с гемофилической артропатией..... | 105 |
| 3.3.1 Оценка динамических изменений в суставах у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией..... | 109 |
| 3.4 Оценка состояния суставов у пациентов группы сравнения с ювенильным идеопатическим артритом..... | 119 |
| 3.4.1 Результаты клинической и рентгенологической оценки состояния суставов..... | 119 |
| 3.4.2 Результаты МР-томографии суставов..... | 120 |
| 3.4.3 Сравнительный анализ синовитов по данным МРТ у пациентов второй группы с ГА и группы сравнения с ЮИА..... | 126 |
| ОБСУЖДЕНИЕ..... | 129 |
| ВЫВОДЫ..... | 149 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 151 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 152 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 154 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Гемофилия – наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся дефицитом VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) фактора свертывания крови, сцепленное с X-хромосомой. Частота встречаемости гемофилии А составляет 1 случай на 5000 новорождённых мальчиков, гемофилии В 1 случай на 30000 новорожденных. Несмотря на небольшую распространенность данного заболевания в популяции, его социальная значимость обусловлена тем, что заболевание резко снижает качество жизни пациентов и приводит к ранней инвалидизации молодых, трудоспособных мужчин (Андреев Ю.Н., 2006; Румянцев А.Г., 2013) [3, 23].

Основными клиническими проявлениями гемофилии являются рецидивирующие гемартрозы в крупные суставы конечностей с последующим формированием гемофилической артропатии (ГА), приводящей к развитию тяжёлого вторичного остеоартрита. Чаще всего поражаются наиболее травмируемые коленные и локтевые суставы, несколько реже – голеностопные, плечевые и тазобедренные суставы (Третькова О.С., 2012; Румянцев А.Г., 2015) [26, 28]. Для систематизации выявляемых клинических изменений суставов, были разработаны шкалы балльной оценки, однако их изучение применительно к результатам лучевых методов исследования не однозначно.

Многие годы оценка изменений суставов при гемофилической артропатии осуществлялась с помощью традиционной рентгенографии. Внедрение в практику ультразвуковой диагностики (УЗД) и компьютерной томографии (КТ) расширило возможности визуализации, однако наибольшей информативностью в оценке как мягкотканых, так и костных структур обладает магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая детализировать состояние синовиальной оболочки, установить наличие или отсутствие внутрисуставной жидкости, оценить сухожильно-связочный

аппарат, суставной хрящ, состояние костного мозга, а также выявить и определить объем и давность гемартроза (Брюханов А.В., 2001; Pergantou H. et al., 2006; Cross S. et al., 2013) [8, 44, 52].

В настоящее время во всем мире изучается вопрос как можно более ранней диагностики гемофилической артропатии и предотвращения ее прогрессирования (Nijdam A., 2016; Nacca C. R., 2017; Оумак У., 2015) [93, 109, 131]. По мнению ряда авторов - МРТ является золотым стандартом для выявления начальных изменений в суставах (Lobet S., 2014) [92]. Самыми ранними изменениями в суставах, выявляемыми при МРТ, являются наличие жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки и отек костного мозга.

Наиболее современным методом лечения гемофилии является профилактическое введение препаратов VIII или IX факторов свертывания, что позволяет минимизировать частоту гемартрозов. Современные способы лечения гемофилии изменили подходы к оценке течения заболевания и поставили новые задачи перед лучевой диагностикой, требуя выявления ранних изменений и регулярного наблюдения за состоянием пораженных суставов для решения вопроса об эффективности лечения и, при необходимости, своевременной коррекции применяемой терапии (Nagae C., 2016; Оумак У., 2015; Cwikla J.B., 2014; Rodriguez-Merchan E.C., 2014) [31, 45, 118, 121].

МРТ является методом выбора для осуществления контроля за состоянием суставов в связи с высокой разрешающей способностью, высокой тканевой контрастностью, отсутствием лучевой нагрузки, позволяя проводить исследование пациентов в динамике (Kilcoyne R.F., 2003; Pergantou H., 2010) [87, 39]. Однако, количество исследований, посвященных МР-мониторингу состояния суставов у детей с начальными признаками гемофилической артропатии, крайне ограничено (Manco-Johnson M.J., 2017) [100]. До настоящего времени не ясным остается клиническое значение минимальных изменений, выявленных при МРТ.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос патогенеза, дискутируется роль основного повреждающего фактора при гемофилической артропатии, синовиальные изменения, как полагают, предшествуют хрящевым (Valentino L.A., 2004; Goddard N.J., 2007; Vulpen van L.F., 2017) [61, 66, 55]. Общий патогенетический фактор в виде пролиферирующей синовиальной оболочки, развитие эрозивных изменений, позволяют сравнить артропатии при гемофилии и ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) (Daldrup-Link H.E., 2009; Oymak Y., 2015; Turan A., 2017) [53, 45, 40]. Сравнение течения синовитов при данных заболеваниях может быть использовано для более всеобъемлющего понимания патогенеза поражения суставов при гемофилии, что в свою очередь может позволить обозначить новые цели терапевтического воздействия.

В период с 2000 по 2004 год для систематизации изменений, выявляемых с помощью МРТ при гемофилической артропатии у детей и взрослых, было разработано несколько различных шкал балльной оценки. Из них наибольшее распространение получила полуколичественная классификация Denver. Сравнение эффективности МР-шкал оценки, а так же выявление их взаимосвязи с клиническими и рентгенологическими шкалами, является актуальной проблемой в мировых исследованиях последние несколько лет (Tasbihi M., 2016) [32].

Между тем исследования подобного рода не имеют широкой распространенности в практической медицине. В то же время оптимальным методом оценки состояния суставов у больных гемофилией может быть только комплекс клинической оценки и лучевых методов исследования (Jaganathan S., 2011) [82]. При этом безусловно целесообразно внесение четкости в алгоритм применения лучевых методов исследования, таких как рентгенография и МРТ, у пациентов с гемофилической артропатией в зависимости от тяжести гемофилической артропатии и возраста пациентов.

Цель исследования

Оценка роли магнитно-резонансной томографии в мониторинге состояния суставов у больных гемофилией в свете новых подходов к лечению и профилактике гемофилических артропатий.

Задачи

1. Используя современную балльную систему оценки, включая оптимизированную балльную шкалу Denver, установить характер корреляционной зависимости результатов клинических и лучевых исследований у двух возрастных групп пациентов с гемофилической артропатией, с разной степенью тяжести заболевания, получающих разные виды терапии

2. Оценить в динамике с помощью магнитно-резонансной томографии состояние суставов у пациентов детского возраста с гемофилической артропатией, получающих профилактическую заместительную терапию, и оценить в сравнительном аспекте МР-выраженность синовита у больных гемофилической артропатией и ювенильным идиопатическим артритом

3. Разработать алгоритм исследования для пациентов с различной степенью тяжести гемофилической артропатии путем дифференцированного подхода к выбору лучевых диагностических модальностей

Научная новизна

1. Впервые в исследовании модифицирован подход к балльной МР-шкале Denver с разделением на мягкотканый и остеохондральный компоненты

2. На основании изучения в динамике МР-картины состояния суставов пациентов с гемофилической артропатией, получавших постоянную профилактическую заместительную терапию, наряду с положительными динамическими сдвигами представлены прогностически неблагоприятные

критерии прогрессирования артропатии, полученные на основании расчета коэффициента ассоциации

3. В разработанном алгоритме исследования пациентов с гемофилической артропатией предложена кратность использования рентгенографии и магнитно-резонансной томографии для мониторинга состояния суставов в зависимости от тяжести поражения, установленной по шкале Pettersson и Denver соответственно

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты обеспечивают объективную оценку тяжести поражения суставов в зависимости от состояния внутрисуставных структур на основании использования оценочных шкал, в том числе для установления эффективности проводимой профилактической заместительной терапии при гемофилической артропатии с учетом МР-характеристики количества внутрисуставной жидкости, площади отека костного мозга, повреждения суставного хряща. Разработанный алгоритм лучевых методов исследования у пациентов с гемофилической артропатией, регулирующий кратность назначения лучевых методов исследования (рентгенографии, МРТ), позволяет снизить лучевую нагрузку на пациентов.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы – современные теоретические и практические основы отечественной и зарубежной лучевой диагностики.

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов с оценкой клинической картины, результатов лучевых методов исследования с последующей статистической обработкой данных.

Первый этап – изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященной основному заболеванию, а так же возможностям лучевой

диагностики в выявлении начальных стадий гемофилической артропатии и мониторинге состояния суставов на фоне лечения.

Второй этап – выполнение клинической оценки состояния суставов в двух группах пациентов с ГА с определением тяжести поражения с использованием шкал FISH и HJHS, рентгенография и МРТ суставов с оценкой по шкалам Pettersson и Denver, соответственно, а так же разработка диагностического алгоритма применения методов лучевой диагностики, таких как рентгенография и МРТ, при разной степени тяжести ГА.

Третий этап – МР-оценка состояния суставов в динамике у пациентов детского возраста с ГА на фоне применения непрерывной профилактической заместительной терапии.

Четвертый этап – сравнительная оценка синовита по данным МРТ у пациентов с ГА и ЮИА.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование современных оценочных шкал клинического статуса и визуальной картины суставов по данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии позволяет установить ассоциацию клинико-функциональных и морфологических нарушений суставов у пациентов различных возрастных групп. Клинический статус у пациентов подросткового и взрослого возраста с выраженной гемофилической артропатией ассоциирован как с костными, так и с мягкотканными изменениями суставов; у пациентов детского возраста выявлена корреляционная связь синовита, выявленного по данным магнитно-резонансной томографии, с клиническими симптомами начальных проявлений гемофилической артропатии.

2. Результаты МР-исследования суставов в динамике на фоне профилактической заместительной терапии свидетельствуют об уменьшении количества внутрисуставного выпота и отека костного мозга при отсутствии поражения суставного хряща. Повреждение суставного хряща ведет к

прогрессированию эрозивного процесса даже на фоне применения профилактической заместительной терапии. Повреждение суставного хряща при начальной стадии гемофилической артропатии, определяемое при магнитно-резонансной томографии, является прогностически неблагоприятным критерием (чувствительность 100 % и специфичность 96,4%).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (всего было оценено 105 рентгенологических исследований и 112 МР-исследований у 49 пациентов), использованием методик, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I и III съездах врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике» (г. Новосибирск 2010 г., г. Красноярск 2014 г.), городском обществе рентгенологов (г. Томск, 2015 г.), на совещании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2019 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отдела лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, применяются в диагностической и лечебной работе детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерством образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личное участие автора

Разработка дизайна исследования, постановка цели и задач диссертационной работы, анализ литературы по теме исследования, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка научных публикаций, докладов и презентаций для научных конференций, внедрение в практику результатов диссертационной работы выполнено лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, указателя литературы, включающего 139 источников, из них 30 отечественных и 109 иностранных. Работа содержит 27 таблиц и 49 рисунков.

ГЛАВА 1. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Классификация гемофилии и современные клинко-патогенетические аспекты гемофилической артропатии

Гемофилия – наследственное заболевание крови, характеризующееся повышенной кровоточивостью, причиной которой является нарушение свертываемости крови. Выделяют гемофилию типа А, связанную с дефицитом VIII фактора, и гемофилию типа В, обусловленную недостатком IX фактора. Заболевание сцеплено с X-хромосомой и имеет рецессивный тип наследования. Женщины являются носителями патологического гена, заболевают в основном мужчины [3, 7].

По данным разных источников, в России насчитывается около 12–15 тыс. больных гемофилией, из них дети составляют около 6 тыс. человек. Распространенность гемофилии А составляет 1 случай на 10 тыс. мужского населения. Гемофилия В встречается в 5 раз реже. Во всем мире приблизительно 350 000 тысяч человек болеют гемофилией А в тяжелой или умеренно тяжелой форме.

Всемирной организацией здравоохранения в 1975 году предложена классификация гемофилии по степени тяжести в зависимости от уровня дефицитного фактора, а также вида и тяжести геморрагических проявлений (таблица1).

Таблица 1 – Классификация гемофилии по степени тяжести

| Степени тяжести гемофилии | Концентрация VIII/IX фактора свертывания в плазме крови, МЕ/дл | Клинические проявления |
|---------------------------|--|------------------------|
|---------------------------|--|------------------------|

| | | |
|-----------------------------|------|--|
| Тяжелая | <1 | Кровоизлияния в мягкие ткани, мышцы. Рецидивирующие гемартрозы с поражением нескольких суставов. Выраженный кожный геморрагический синдром по гематомному типу. Тяжелые кровотечения из слизистых оболочек. Гематурия. |
| Средней тяжести (умеренная) | 1-5 | Кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы после значительной травмы. Рецидивирующие гемартрозы с поражением 1-2 суставов. Кожный геморрагический синдром по гематомному типу. Кровотечения из слизистых оболочек. |
| Легкая | 5-30 | Длительные кровотечения после травм и хирургических операций. Другие геморрагические проявления бывают редко. |

Время появления первых симптомов заболевания напрямую связано с тяжестью гемофилии: чем раньше они проявляются, тем более выражен дефицит фактора свертывания. Средний возраст пациентов, при котором диагностируется гемофилия, составляет 8-9 мес. при тяжелой и 20-22 мес. – при средней степени тяжести заболевания [6, 17].

Клиническая картина гемофилии характеризуется геморрагическим синдромом, который проявляется в виде гемартрозов, гематом, кровотечений (таблица 2). Особенностью геморрагического синдрома при гемофилии является его неадекватность тяжести травмы и рецидивирование [26, 68, 82, 115, 137].

Таблица 2 – Виды кровоизлияний

| Тип кровоизлияния | Частота случаев (%) |
|--|---------------------|
| Гемартрозы | 70 - 80 |
| Гематомы в подкожных и мышечных тканях | 10 - 20 |
| Другие виды часто случающихся кровотечений | 5 - 10 |
| Кровотечения в области ЦНС | < 5 |

Серьезным осложнением кровоизлияний при гемофилии являются псевдоопухоли. Частота их возникновения 1-2% у пациентов с тяжелой формой гемофилии [17, 73, 74]. Псевдоопухоли – инкапсулированные медленно развивающиеся кровоизлияния. Они локализуются, как правило, в мягких тканях, но могут располагаться в костях или субпериостально. Псевдоопухоли определяются в области мышц, несущих на себе наибольшую физическую нагрузку: подвздошно-поясничной, приводящей и четырехглавой мышц бедра, трехглавой мышцы голени. Псевдоопухоли могут вызывать сдавление соседних структур - сосудов и нервных стволов, а так же костные эрозии, патологические переломы, а иногда некроз кожи и мышц [56, 68].

Кровоизлияния в суставы являются типичным, наиболее частым (70-80%) проявлением гемофилии. Чаще всего поражаются коленные (44%), локтевые (25%) и голеностопные (15%) суставы, реже – плечевые (8%), тазобедренные (5%) и мелкие суставы кистей и стоп. Позвоночник и лучезапястные суставы поражаются очень редко [3, 26]. При тяжелой форме заболевания клинические симптомы появляются уже в раннем детском возрасте гемартрозами, кровоточивостью при прорезывании зубов, минимальных травмах и порезах [6, 23]. Довольно часто острый гемартроз является следствием травматизации при ушибах, переразгибании, усиленной ходьбе или беге, однако, также встречаются и спонтанные кровотечения [17].

Выделяют острую и подострую формы гемартрозов. Острое кровотечение возникает в интактном суставе, подострый гемартроз развивается на фоне уже измененной синовиальной оболочки. Острый гемартроз развивается в течение нескольких часов. Пораженный сустав становится горячим на ощупь, снижается амплитуда движений, возникает боль и жжение в суставе. Чаще всего конечность фиксируется в вынужденном полусогнутом положении. Степень нарушения движений в суставе напрямую связана с количеством крови, находящейся в полости сустава [6, 11, 92].

Единичные гемартрозы являются, как правило, относительно безвредными, потому что после того, как кровь из суставной полости реабсорбируется (эвакуируется), функция сустава полностью восстанавливается, изменений в суставе, с помощью лучевых методов исследования, после единичного гемартроза не выявляется [39, 44].

Впервые появившийся гемартроз имеет склонность к рецидивированию, поэтому у больных гемофилией при тяжелой и средней степени тяжести заболевания формируются так называемые таргетные суставы («суставы–мишени»), в которых вследствие частых кровоизлияний формируется тенденция к хронизации синовита и разрушение хряща.

Подострый гемартроз обычно развивается после 3–4 эпизодов кровотечения в анамнезе и сохраняется, несмотря на гемостатическую терапию. Если подострый гемартроз персистирует в течение нескольких месяцев, развивается гемофилическая артропатия, боль в суставе сохраняется и в покое, значительно нарушается подвижность конечности, возникает гипотрофия мышц соответствующей области [11, 42, 127].

Гемофилическая артропатия развивается постепенно, поражая суставную капсулу и хрящ, а так же прилегающие к суставу кости и мягкие ткани. Источником кровоизлияния в суставную полость обычно служат сосуды синовиальной оболочки, хотя он может локализоваться и вне сустава, особенно при травматическом повреждении капсулы. В результате кровоизлияния в сустав развивается воспалительный процесс в синовиальной оболочке, она утолщается, в ней откладывается гемосидерин, происходит пролиферация клеток соединительной ткани и сосудов. Гипертрофия синовиальной оболочки делает ее более рыхлой, высокая васкуляризация в свою очередь создает условия для повторных кровоизлияний [35, 66, 78, 123, 124].

Попавшие в суставную полость лейкоциты высвобождают агрессивные протеолитические ферменты и коллагеназы, разрушающие суставной хрящ, развивается его дегенерация и фиброз суставной капсулы [105, 120, 127].

Прогрессирующее разрушение хряща и последующее разрушение кости, с образованием эрозий и субхондральных кист, приводя к сужению суставной щели [72, 75, 111].

Атрофия мышц, окружающих сустав, нарушает его стабильность, что в еще большей степени увеличивает нагрузку на сустав, способствуя кровоизлияниям. Рецидивирующие кровоизлияния в один и тот же сустав с годами приводят к полной деструкции суставного хряща и развитию деформирующего остеоартрита с выраженным ограничением подвижности, приводящим к инвалидности и необходимости эндопротезирования суставов [19, 26, 28, 126, 134].

Тем не менее, нет единой теории в отношении порядка возникновения и развития изменений при гемофилической артропатии. Синовиальные изменения, как полагают, предшествуют хрящевым. Вопрос о том, появляются ли изменения в этом порядке или одновременно, по-прежнему не до конца изучен [44, 61, 139].

Общий патогенетический фактор в виде пролиферирующей синовиальной оболочки, развитие эрозивных изменений, тяжесть исходов хронических синовитов, дают основание для сравнительной оценки различных аспектов гемофилических и ревматоидных артропатий. Так же известно, что вторичный ревматоидный синдром иммунного генеза может развиваться и у больных гемофилией, а отложение гемосидерина могут наблюдаться у больных синовитом ревматической этиологии.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки, деструкцией хрящевой и костной ткани [1, 5, 79]. Течение болезни часто прогрессирующее, оказывающее значительное влияние на качество жизни ребенка, нередко приводящее к ранней инвалидизации и значительным социально-экономическим потерям для общества [24, 60]. В основе развития ЮИА - неадекватный иммунный ответ и повышенная чувствительность на влияние разных факторов внешней среды

(травма сустава, вирусная и бактериальная инфекции, инсоляция, переохлаждение, токсическое воздействие и др.) [1, 2, 4, 14, 130].

ЮИА характеризуется негнойным хроническим воспалением синовиальных оболочек сустава [138]. В пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия, инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами, а так же неангиоматоз. Гиперсекреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Неравномерно утолщенная синовиальная оболочка распространяется по поверхности суставного хряща и спаивается с ним, образуя паннус [95]. По мере прогрессирования синовита суставной хрящ постепенно разрушается, сужается суставная щель, образуются эрозии субхондрального слоя кости, возникают деформации костей, образующих сустав, подвывихи и даже анкилоз суставов [49, 102, 119]. Понимание патогенеза ЮИА привело к разработке новых препаратов для лечения данного заболевания [36]. Значительным шагом вперед в управлении заболеванием стало появление биологических генно-инженерных препаратов, разработанных с целью выборочного блокирования конкретных медиаторов воспаления [25].

Патогенез развития ЮИА более изучен, чем ГА и, возможно, эти знания могут быть использованы для всеобъемлющего понимания патогенеза поражения суставов при гемофилии, что в свою очередь может позволить обозначить новые цели терапевтического воздействия.

В литературе приводятся ограниченные данные о сравнительной оценке характера синовита при ГА и ЮИА, направленные на оценку результатов лечения с помощью радиосиновиектomie (РСЭ) [33, 43, 103, 110, 116]. При локальном введении радиоактивного вещества в сустав происходит воздействие на синовиальную оболочку сустава, что ведет к формированию на ее поверхности фиброза и стойкому подавлению воспаления. Метод является альтернативой хирургической синовиектomie и предназначен для местного лечения практически всех видов хронических синовитов, за исключением инфекционного. Показаниями для РСЭ являются различные

синовиты: при ревматоидном артрите (РА), серонегативных артритах, гемофилической артропатии, рецидивирующих внутрисуставных выпотах после внутрисуставных вмешательств, пигментном виллонодулярном синовите, остеоартрите [88]. РСЭ, используемая первоначально для лечения РА, в последние годы все шире применяется за рубежом в лечение ГА. РСЭ у пациентов с гемофилической артропатией применяется, как правило, начиная с 12 лет, и приводит к стойкому терапевтическому эффекту в виде снижения частоты гемартрозов. В России данный метод успешно применялся до 1990-х годов, к сожалению, на сегодняшний день данный метод в нашей стране недоступен, и пациенты вынуждены проходить лечение за рубежом.

1.2 Диагностика гемофилии

1.2.1 Сбор анамнеза

Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по женской линии (у мужчин, реже у женщин). Данные личного анамнеза могут содержать информацию о геморрагических проявлениях у пациента.

При сборе анамнеза заболевания необходимо обращать внимание на наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки; у грудных детей – экхимозов, гематом мягких тканей после незначительных ушибов. Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), спонтанные геморрагические проявления [3, 63].

1.2.2. Физикальное обследование

При тяжёлой и среднетяжелой форме гемофилии выявляется кожный геморрагический синдром различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом. Возможны признаки поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи, позднее – признаки нарушения подвижности суставов, гипотрофия мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки.

Для объективной клинической оценки состояния суставов у подростков и взрослых, с выраженной гемофилической артропатией, в 2005 году группой индийских ученых была разработана Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) [32, 64, 117]. Данная шкала была разработана и утверждена для пациентов, которые не имели доступа к профилактической заместительной терапии с момента установки диагноза. Шкала FISH позволяет оценить функциональные способности пациента, так же может быть использована для оценки нарушения функции сустава с течением времени, в том числе на фоне получаемой терапии. FISH включает в себя оценку восьми параметров, таких как самостоятельное питание и уход за собой, купание, одевание, приседание на стул и на корточки, ходьба, подъем/спуск по лестнице и бег, которые были оценены пациентами как наиболее значимые. Каждый вид деятельности оценивается в зависимости от объема помощи, необходимой для его выполнения.

Для оценки ранних изменений в суставах в 2007 году Всемирной федерацией гемофилии разработана Hemophilia Joint Health Score (HJHS), шкала, утвержденная для пациентов в возрасте от 4 до 18 лет [51, 62, 133]. Введение интенсивных режимов профилактической терапии с момента установки диагноза потребовало разработки более чувствительных инструментов для клинической оценки состояния суставов, так как предыдущие шкалы оценки оказались нечувствительны к самым ранним признакам заболевания суставов у детей. Данная шкала включает оценку

следующих параметров: припухлость сустава, крепитация при движении, длительность поражения сустава, ограничение сгибания/разгибания, наличие мышечной атрофии и боли, физическая сила сустава. NJHS применяется для оценки минимальных изменений в суставах, а так же оценки их состояния в динамике на фоне применения профилактической заместительной терапии.

1.2.3 Лабораторная диагностика

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), времени кровотечения стандартизованным методом и инструментальную оценку функции тромбоцитов. На основе этих тестов возможно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для гемофилии характерно увеличение АЧТВ при сохранении в пределах нормальных значений других показателей. Однако у пациентов с лёгкой формой гемофилии данные тесты могут не обнаружить нарушений.

Второй этап. Выполняется при изолированном увеличении АЧТВ, либо при отсутствии изменений в указанных выше тестах и наличии клинических признаков лёгкой формы гемофилии. На втором этапе проводят тест коррекции (коррекция АЧТВ при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой), определение активности VIII и IX факторов свертывания, активности фактора Виллебранда.

Третий этап. При выявленном снижении активности VIII или IX факторов свертывания выполняется определение специфического ингибитора к сниженному фактору. Диагноз и тяжесть гемофилии устанавливаются после выявления снижения активности VIII или IX факторов, при отсутствии

данных за приобретенное геморрагическое состояние, связанное с появлением ингибитора [27].

1.3 Актуальные аспекты лучевой диагностики гемофилической артропатии

Диагноз гемофилии выставляется на основе клинических и лабораторных данных, несмотря на это, методы лучевой диагностики играют важную роль в оценке осложнений, эффективности проводимой терапии и мониторинга состояния суставов на фоне лечения в динамике [58].

Основными методами лучевой диагностики, применяемыми при гемофилической артропатии, являются рентгенография, ультразвуковая диагностика (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

В многочисленных исследованиях, проводимых по всему миру, изучается взаимосвязь результатов клинической оценки суставов с результатами лучевых методов исследования, оцениваемых с помощью современных шкал. Проводится сравнение клинических шкал оценки FISH и HJHS с результатами рентгенографии, УЗИ и МРТ, а так же корреляция отдельных лучевых симптомов с клиническими проявлениям [52, 68, 86, 87, 105].

1.3.1 Рентгенография

В течение длительного времени ведущим методом диагностики состояния суставов при гемофилии являлась рентгенография, однако на ранних стадиях заболевания информативность данного метода невысока [20, 39, 44, 66, 87]. Рентгенография является полезной для мониторинга на поздних стадиях заболевания, когда происходит значительное разрушение

хряща, образование кист и эрозий в субхондральных отделах кости [58, 68, 101].

В отечественной рентгенологии в 1967 году Э. З. Новиковой была предложена следующая рентгенологическая классификация гемофилических артропатий:

— в I стадии иногда рентгенологически изменений выявить не удастся или обнаруживается остеопороз эпифизов. В мягких тканях могут определяться уплотнения как результат отложения гемосидерина;

— II стадия соответствует экссудативно-геморрагическому остеоартрозу и характеризуется равномерным сужением суставной щели, мелкой узурацией субхондрального слоя эпифизов костей, появлением небольших краевых костных разрастаний суставных поверхностей;

— III стадия соответствует пролиферативно-деструктивному остеоартрозу - определяются выраженное сужение суставной щели, грубая узурация субхондрального слоя, субхондральный склероз с изменением формы и размеров эпифизов костей;

— IV стадия характеризуется выраженным остеопорозом костей, грубой узурацией замыкательных пластинок костей, полным отсутствием суставной щели, а также грубыми изменениями формы и соотношения костей сустава [18].

В 1970-ых годах была предложена классификация Pettersson, признанная Всемирной Федерацией гемофилии, для систематизации изменений, выявляемых на рентгенограммах при гемофилической артропатии [66, 69, 87, 128]. Шкала Pettersson является кумулятивной, и количество баллов складывается из суммы изменений, включает оценку следующих параметров: остеопороз, расширение эпифизов, неровность субхондральной поверхности, сужение суставной щели, субхондральные кисты, эрозии суставной поверхности, неконгруэнтность суставных поверхностей, деформация сустава [66, 94]. Данная шкала полезна для оценки степени деструкции костной ткани, однако гемартрозы при гемофилии сочетаются так же с

поражением параартикулярных тканей, синовиальной оболочки, мышц, сухожилий, отеком костного мозга. Несмотря на то, что рентгенография является основным стандартизированным методом исследования, очевидны пределы метода в выявлении ранних проявлений заболевания, поскольку физические основы данной модальности позволяют оценить лишь костные структуры [8, 29].

В настоящее время эволюция методов лечения гемофилии привела к необходимости создания более точных систем оценки изменений суставов для выявления начальных проявлений заболевания, осуществления мониторинга прогрессирования болезни и контроля эффективности получаемой терапии [26, 44, 94].

1.3.2 Ультразвуковая диагностика

УЗД является неинвазивным, недорогим и широко доступным методом исследования, имеет много преимуществ для использования в педиатрической практике, поскольку не обладает лучевой нагрузкой и не требует седации пациентов. УЗД обладает большими возможностями в диагностике состояния мягких тканей у пациентов с гемофилической артропатией, так же позволяет диагностировать гематомы и гемартрозы, наличие синовиальной пролиферации, жидкость в полости сустава, позволяет оценить состояния хряща [34, 41, 47, 54, 129].

Федоров Д.В. (1996) впервые применил ультразвуковую сонографию при исследовании суставов у больных гемофилией в России. УЗИ было предложено для оценки эффективности локальной инвазивной терапии при острых гемартрозах как метод, позволяющий определить полноту удаления крови и экссудата из сустава, регистрировать повторные кровоизлияния.

С помощью УЗИ суставов при гемосиновиатах можно оценивать состояние синовиальной оболочки, которая при воспалении имеет неоднородную структуру - более высокая эхогенность регистрируется в

местах уплотнения, склерозирования и обызвествления синовия, а также в местах отложения гемосидерина. Ультразвуковое исследование дает возможность определять ширину суставной щели и оценивать состояние суставного хряща, определять изменения в параартикулярных мягких тканях [29, 132].

В 1996 году Свирин П.В. и соавторы оценивали результаты лечения суставов у пациентов с гемофилической артропатией с помощью УЗД после пункции. Было выявлено, что ультразвуковые признаки воспаления сохранялись на 2-8 дней дольше клинических признаков, а при сохранении ультразвуковых признаков воспаления рецидивы кровоизлияний происходили в более ранние сроки.

Мазырко М.А. (2001) так же отметил большое значение УЗД в исследовании в динамике суставов при оценке результатов полноты удаления крови из суставной полости после пункции.

Бураков В.В. (2009) выявил ультразвуковые признаки, характерные для хронического синовита у больных гемофилией.

Рахимжанова Р.И. и соавторы (2012) оценивали возможность УЗД в ранней диагностике поражений крупных суставов при гемофилии. Было показано, что УЗД в полной мере обеспечивает оценку состояния сухожильно-связочного аппарата при гемофилических артропатиях. УЗД может использоваться как метод оценки состояния хряща, синовия и поверхностных внутрикостных изменений, играющих роль в развитии тяжелых ортопедических нарушений [27].

Однако данный метод является операторозависимым, не позволяет полностью оценить состояние костной ткани, УЗД не позволяет оценить состояние всех суставов, а также обладает меньшей разрешающей способностью, чем КТ и МРТ [38, 44, 68, 87]. В настоящее время УЗД применяется преимущественно для определения объемов и локализации гемартроза в крупных суставах, для проведения эвакуации излившейся крови, а так же контроля после пункции.

1.3.3 Компьютерная томография

Информация в литературе о применении КТ в диагностике гемофилических артропатий ограничена. Pettersson (1993) успешно применял компьютерную томографию для диагностики наличия псевдоопухолей в мягких тканях и их взаимоотношения с костными структурами.

Рахимжановой Р.И. и соавторами (2014) проводилась сравнительная оценка данных рентгенографии и КТ, было показано, что КТ, в отличие от рентгенографии, обладает высокой чувствительностью в диагностике гемофилических артропатий (91,8% и 72,7% соответственно), тогда как специфичность рентгенографии превосходит специфичность КТ (86,4% и 71,3%). Сочетание методов рентгенографии и КТ повышает чувствительность до 96,7% [21].

Компьютерная томография обладает чувствительностью в диагностике кист, эрозий, состояния костных структур. Но обладает меньшими возможностями в диагностике состояния мягких тканей по сравнению с МРТ, а так же обладает лучевой нагрузкой, что ограничивает возможности её использования у детей, а также при динамическом наблюдении за состоянием суставов [16].

1.3.4 Магнитно-резонансная томография

В многочисленных научных исследованиях показано, что МРТ обладает наибольшей информативностью в оценке внутри- и внесуставных структур, обладая высокой разрешающей способностью в визуализации мягкотканых и костных анатомических структур, позволяет детализировать состояние синовиальной оболочки, установить наличие или отсутствие внутрисуставной жидкости, оценить сухожильно-связочный аппарат, суставной хрящ, состояние костного мозга, а также выявить и определить объем и давность гемартроза [3, 8, 52, 83, 84].

Впервые МРТ была применена для диагностики гемофилических артропатий в 1986 году Kulkarni и др. [44]. В России изучение роли МРТ в диагностике гемофилических артропатий началось с 1996 года. Брюханов А.В. описал МР-симптоматику изменений суставов при гемофилии, оценил с помощью МРТ эффективность лечения острых гемартрозов, а так же предложил оптимальные сроки проведения контрольных исследований. По данным автора, наиболее эффективным является проведение контрольных МР- исследований в течение первой недели для оценки результатов лечения острых гемартрозов и постгеморрагических синовитов. Для мониторинга состояния суставов на фоне противорецидивного, а так же реабилитационного лечения, автор предлагает проводить МРТ через 6-12 месяцев [9, 48].

Федоров Д.В. продолжил изучение роли МРТ в диагностике гемофилических артропатий. Было показано, что МРТ позволяет визуализировать кровоизлияния любой локализации и различных размеров, дифференцировать острую, подострую и хроническую стадии гемартрозов, определять отложения гемосидерина в заворотах сустава, на что ранее не обращалось внимание. МРТ так же позволяет оценивать состояние капсулы сустава, изменения связок, менисков и хряща [29].

С 2000 по 2004 год в литературе было описано несколько различных прогрессивных и аддитивных шкал для оценки изменений, выявляемых на МРТ при гемофилической артропатии у детей, подростков и взрослых. В 2000 году была разработана прогрессивная полуколичественная классификация Denver для систематизации описаний МРТ при гемофилической артропатии [44, 94, 104, 106]. По шкале Denver оценивается наличие или отсутствие жидкости в суставе, кровоизлияния в сустав, синовиальной пролиферации, гемосидерина, кист и эрозий, а так же состояние костного мозга и гиалинового хряща. В качестве дополнительных критериев учитываются наличие псевдоопухоли, остеонекроза, разрыв

хрящевого кольца (для коленного сустава), повреждение связок, наличие свободных тел в суставе.

Позже европейской группой исследователей был разработан новый аддитивный метод оценки изменений, выявляемых при МРТ, названный Европейской оценкой. Данная классификация включает оценку наличия кист, эрозий, разрушения хряща с присвоением количества баллов от 0 до 4 в зависимости от распространения и протяженности изменений, так же учитывается наличие жидкости в полости сустава, гипертрофии синовиальной оболочки, отложение гемосидерина. Европейская классификация и шкала Denver тесно связаны друг с другом, в настоящее время данные шкалы оценки применяются в научно-исследовательских работах, для сравнения результатов различных схем лечения гемофилии [44, 87].

На основании шкалы Denver и Европейской классификации Международной исследовательской группой по профилактике (IPSG) в 2004 году была разработана шкала оценки изменений, выявляемых на МРТ, включающая прогрессивный компонент из шкалы Denver и добавочную шкалу из Европейской системы оценки. Однако, применение шкалы IPSG ограничено у пациентов с выраженной артропатией. Максимальный показатель шкалы IPSG охватывает ряд серьезных изменений в суставах, но ограничивает способность обнаруживать дальнейшие изменения. Поэтому оценка эффективности вторичной профилактики у пациентов взрослого возраста с существующей тяжелой степенью гемофилической артропатии требует более точного инструмента оценки [33].

Все существующие системы оценки изменений суставов на МРТ при гемофилической артропатии несовершенны, необходима разработка удобной в применении шкалы оценки МРТ, с определением четкой градации количества/толщины внутрисуставного выпота, синовиальной пролиферации и гемартроза в см³ (мм).

Разработанные как лучевые, так и клинические шкалы оценки несут в себе задачу не только систематизации обнаруженных изменений, но и выявление, как можно более ранних признаков поражения суставов, предикторов прогрессирования заболевания. В последние годы в мире ведутся исследования, результаты которых неоднозначны, направленные на сравнение эффективности, а так же выявление взаимосвязи между клиническими и лучевыми шкалами оценки. Так в исследовании М. Tasbihi (2016) получены противоречивые данные в виде отрицательной взаимосвязи между результатами клинической оценки суставов по шкале FISH с результатами МР-томографии по шкале Denver [32]. В работе Y.Oymak (2015) получена сильная взаимосвязь между клиническими данными по шкале HJHS и результатами МРТ по шкале Denver [131]. В исследовании Р.М. Roopnoose (2016) показана эффективность клинической шкалы оценки у пациентов с начальными проявлениями гемофилической артропатии наряду с МРТ, так как МРТ может быть нечувствительна при наличии единичных кровоизлияний в сустав в анамнезе [51].

В целом ряде работ показана большая эффективность МРТ в сравнении с другими методами исследования в диагностике ГА. Так МРТ на 70% эффективнее рентгенографии в выявлении выраженных изменений суставов [44]. МРТ обладает большими возможностями в диагностике кист и эрозий, чем КТ и рентгенография, эффективность КТ и МРТ соизмерима при диагностике остеофитов, состоянии суставной щели, но только МРТ позволяет выявить отек костного мозга, дегенерацию связок, гипертрофию синовиальной оболочки, без использования контрастирования [46]. Так, по мнению группы данных авторов, МРТ стоит рассматривать как метод выбора для диагностики гемофилических артропатий [39, 58, 81, 94, 131]. В работе Р.М. Roopnoose [52] показана эффективность МРТ в диагностике состояния суставов как у пациентов с выраженной артропатией, так и у пациентов с наличием ранних мягкотканых изменений суставов.

В настоящее время по-прежнему остается актуальной проблема ранней диагностики изменений в суставах при ГА, что позволяет своевременно скорректировать проводимую терапию и таким образом повлиять на прогноз заболевания [22, 106]. МРТ суставов еще до развития клинической картины ГА может быть использована для выявления бессимптомных изменений в суставах и отбора пациентов для начала ранней профилактики заболевания [77, 96, 101]. М Olivieri (2012) в своем исследовании использовал МРТ для выявления ранних морфологических изменений в клинически бессимптомных суставах, а так же отследил их состояние с течением времени на фоне применения профилактической терапии [77].

По мнению ряда авторов, МРТ является золотым стандартом для выявления начальных изменений в суставах [92]. Наиболее ранними изменениями в суставах, выявляемыми при МРТ, являются наличие жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки и отек костного мозга.

Пролиферация синовиальной оболочки, оцениваемая по распространенности, толщине и равномерности на нативных МРТ в T1-ВИ определяется в виде изоинтенсивной структуры, хорошо дифференцируемой на фоне жидкости в полости сустава. Из литературных источников известно, что объем синовиальной оболочки имеет большую чувствительность (97%), чем максимальная толщина синовиальной оболочки (77%), однако измерение толщины синовиальной оболочки, хорошо коррелирует с синовиальным объемом и является более удобным в практическом использовании, благодаря отсутствию постпроцессорной обработки изображений [87].

Применение при проведении МРТ контрастного усиления парамагнетиком повышает возможности визуализации васкуляризованного синовия. Однако, пациентам с гемофилией нежелательно применение любых инвазивных процедур, в связи с риском развития кровотечения. Кроме того, в литературе имеются указания на рекомендации об отказе от контрастирования при МРТ у пациентов с гемофилией, в связи с тем, что

отложения гемосидерина в синовиальной оболочке препятствуют накоплению контраста [52].

Жидкость в полости сустава на МРТ дает типичный низкоинтенсивный сигнал в T1-ВИ и высокоинтенсивный в T2-ВИ [65].

При острых и рецидивирующих гемартрозах МРТ позволяет четко определить локализацию, размеры и давность кровоизлияния [29]. Так острые кровоизлияния изоинтенсивные в T1-ВИ и высокоинтенсивные в T2-ВИ. В подострую стадию скопление крови имеет высокоинтенсивный МР-сигнал как в T1-ВИ, так и в T2-ВИ из-за перехода диоксигемоглобина в метгемоглобин. В хронической стадии изображение гематомы имеет неоднородную структуру за счет наличия участков высокой интенсивности в T1-ВИ и T2-ВИ режимах и отложений гемосидерина по периферии [10].

При прогрессировании артропатии МРТ позволяет выявить комплекс дегенеративно-деструктивных изменений хрящевых, фиброзных и костных структур. На МР-томограммах определяется гемосидероз синовиальной оболочки, дегенеративные изменения менисков и связок в виде повышения их сигнальных характеристик.

МРТ позволяет достоверно оценить состояние суставного хряща - его истончение, неровность контура и участки деструкции суставного хряща. Выявить эрозирование суставных поверхностей костей, в виде четко очерченных участков нарушения структуры, выявляемых минимуму в двух проекциях, имеющих низкоинтенсивный сигнал в T1-ВИ и высокоинтенсивный, реже низкоинтенсивный сигнала в T2-ВИ. Так же МРТ позволяет установить не только большее количество эрозий и кист, по сравнению с рентгенологическим методом, но и дает возможность оценить их содержимое [10].

МРТ - единственная методика, позволяющая визуализировать состояние костного мозга. Отек костного мозга является острой или подострой неспецифической реакцией костной ткани и встречается при большом перечне состояний, включая воспалительные, травматические,

дегенеративные и неопластические процессы. Наиболее наглядно отек костного мозга выявляется в режимах PDF-Sat и T2-ВИ в виде участка повышенной интенсивности с нечеткими контурами [68].

Сочетание лабораторной диагностики и МРТ на ранних стадиях заболевания в конечном итоге влияет на оптимальное управление течением гемофилии [35]. Прогрессирование методов лечения шло параллельно с развитием методов визуализации для диагностики изменений суставов при гемофилии. Современные методы лечения ГА в виде профилактической заместительной терапии требуют мониторинга состояния суставов в динамике, который может быть осуществлен с помощью объективного и точного метода диагностики – МРТ. Так в исследовании Н. Pergantou (2010) МРТ использовалась для оценки течения гемофилической артропатии на фоне применения заместительной терапии в двух временных периодах, и при выявлении прогрессирования поражения суставов, применялась своевременная корректировка проводимого лечения [44]. У. Оумак (2015) в своей работе так же использовал МРТ наряду с клинической оценкой и рентгенографией для мониторинга состояния суставов в динамике [45].

В России в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда от 2015 года одним из критериев недостаточной эффективности, проводимой профилактической заместительной терапии, является появления признаков хронического синовита или развитие и прогрессирование гемофилической артропатии, выявляемых при МРТ [28].

Благодаря отсутствию лучевой нагрузки МРТ является важным инструментом для диагностики состояния суставов у детей, а так же для мониторинга проводимого лечения в динамике [44, 98]. Своевременное выявление ранних изменений в суставах позволяет скорректировать проводимую терапию и предотвратить развитие выраженных необратимых изменений в суставах [83, 96, 99].

1.4 Современные методы лечения гемофилической артропатии

В течение последних десятилетий достигнуты значительные успехи в лечении и реабилитации больных гемофилией, в связи с чем снизилась ранняя летальность и увеличилась средняя продолжительность жизни пациентов [17].

Применение плазмы крови в лечении гемофилии в начале 1970-х годов резко изменило картину заболевания. Однако данная терапия была связана с развитием вторичных осложнений в виде передачи с кровью вирусов (ВГА, ЦМВ, ВЭБ, парвовирус, ВГВ, ВГС и ВИЧ), влияющих на заболеваемость и смертность от гемофилии [30].

Впервые, индивидуальный учет больных гемофилией в России начался в 1989 г. В 2000 году была создана Всероссийская организация больных гемофилией, которая начала активно бороться за возможность больных получать адекватное лечение. Но до 2005 года больные гемофилией не имели возможности получать необходимые им препараты для нормальной жизнедеятельности за счет средств государства. В 2005-2006 годах стартовала программа дополнительного лекарственного страхования, в рамках которой больные гемофилией получили систематический доступ к современным препаратам для лечения, что позволило улучшить качество жизни пациентов и прогноз заболевания [15].

Основным и наиболее эффективным методом лечения кровотечений у больных гемофилией является заместительная терапия концентратами антигемофильного фактора, который выделяют из донорской плазмы или получают при помощи рекомбинантной ДНК-технологии [17, 28, 91].

Различают два основных режима применения концентратов антигемофильного фактора при гемофилии: «по требованию» или профилактическое [26].

Режим заместительной терапии «по требованию» предполагает применение концентратов антигемофильных факторов при появлении

первых признаков острого гемартроза, травмах и других ситуациях, требующих остановки кровотечения или его предупреждения при нагрузках, превышающих обычные. Гемостатическую терапию необходимо начинать как можно раньше, желательно в течение первых часов после получения травмы или появления первых субъективных или объективных признаков кровоизлияния. Доза и кратность введения в данном случае рассчитываются индивидуально. Однако, в ходе исследований доказано, что лечение «по требованию» оказывается полезным для задержки развития изменения в суставах, но не останавливает прогрессирование гемофилической артропатии [28, 30, 136].

Наиболее современным методом лечения гемофилии является профилактический, цель которого – поддержание активности дефицитного фактора на уровне 5% от нормы у больных с тяжелой формой заболевания, что позволяет избежать кровоизлияний в суставы и мышцы, а также предотвратить прогрессирование гемофилических артропатий. Начинают профилактическое лечение обычно в возрасте 1-2 лет, еще до появления клинических симптомов заболевания, с момента установки диагноза или при первом появлении признаков болезни. Профилактическая терапия уменьшает частоту кровотечений в дальнейшем, может замедлить прогрессирование гемофилической артропатии и улучшить качество жизни.

Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации. Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания [92].

Профилактическое применение предполагает внутривенную инфузию концентратов антигемофильных факторов пациентам с тяжелой формой заболевания в дозе 20-40 МЕ/кг три раза в неделю с целью предупреждения кровотечений. При такой форме терапии достигается трансформация тяжелой формы гемофилии в среднетяжелую за счет повышения уровня антигемофильного глобулина более 2% [50, 70, 100].

Для реализации постоянной профилактической заместительной терапии, по возможности, должно применяться лечение в домашних условиях, которое подразумевает немедленный доступ к концентратам факторов свертывания и позволяет обеспечить оптимальные сроки для проведения терапии. Решающим фактором для выбора терапии на дому является приверженность родителей и пациента к лечению. Наиболее значимым препятствием к применению принципа домашнего лечения является обеспечение адекватного венозного доступа и возможность внутривенного введения препарата у пациентов, при невозможности соблюдения данных условий на дому, терапия проводится в ближайших медицинских учреждениях. Пациенты, находящиеся на домашнем лечении, имеют значительно больше возможностей для ведения активного образа жизни, лучшие показатели социальной и психологической адаптации и более высокое качество жизни [17].

Долгосрочное своевременно начатое профилактическое лечение увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных гемофилией, снижает частоту и выраженность инвалидизирующих последствий гемофилической артропатии [26, 37, 113]. В литературе широко обсуждается вопрос времени начала профилактической заместительной терапии. В работе А. Nijdam [93] выявлена наибольшая эффективность лечения, начатого в возрасте от 3 до 6 лет, при этом так же подчеркивается, что долгосрочный эффект проводимой терапии больше связан не столько с возрастом начала лечения, сколько с количеством кровоизлияний в сустав до начала профилактики. В масштабном исследовании, проводимом в США в

2017 году более чем на 6000 пациентов в возрасте от 2 до 69 лет, показана эффективность долгосрочной профилактической заместительной терапии для уменьшения количества кровоизлияний, а так же выявлено, что только терапия, начатая в возрасте до 4 лет, позволяет максимально сохранить интактными суставы [100].

В публикации С. Nagaе [31] указывается эффективность профилактической терапии среди пациентов детского возраста, как для уменьшения количества кровоизлияний в сустав, так и для предотвращения развития гемофилической артропатии. В исследовании эффективности данного вида терапии среди взрослых пациентов в возрасте до 50 лет с выраженной гемофилической артропатией проводимом в 2017 году, показано уменьшение количества кровоизлияний, выраженности болевого синдрома и улучшение функции сустава, однако сформировавшиеся признаки артропатии, выявляемые с помощью МРТ, были уже необратимы [59]. В России крупные исследования эффективности данного вида терапии у пациентов разного возраста не проводились.

Таким образом, в данный момент среди больных гемофилией сформировалось две группы: первая группа - пациенты более старшего возраста, которые до 2006 года находились на терапии криопреципитом и реже – свежезамороженной плазмой в режиме «по требованию», а с 2006 года находятся на непрерывном профилактическом заместительном лечении концентрированными факторами свертывания. Вторая группа – пациенты более молодого возраста, которые с момента верификации диагноза (в возрасте около года) находятся на непрерывной профилактической терапии. В исследовании А. Nijdam [57] проведенном в 2016 году показано прогрессирование гемофилической артропатии у пациентов взрослого возраста, заменивших профилактическое лечение, на лечение «по требованию», что доказывает необходимость длительного профилактического лечения и объективного мониторинга состояния суставов.

Однако, большим недостатком профилактического лечения является дороговизна препаратов. Кроме того, профилактическое введение препаратов может привести к сенсбилизации дефицитным фактором и образованию ингибитора, поэтому в США этот метод не применяется [26].

Возникновение ингибиторных антител (ИА) к факторам VIII (IX) является одним из наиболее тяжелых осложнений при лечении гемофилии. Ингибиторы – алло-антитела, которые нейтрализуют экзогенные факторы VIII (IX). Под действием ИА экзогенный фактор VIII (IX) быстро теряет прокоагулянтную активность и стимулирует дополнительное продуцирование антител [68]. Соответственно возрастает титр и активность ИА в циркулирующей крови пациента.

Частота ингибиторных форм колеблется в пределах 15-30% при гемофилии А и от 2,5-16% – при гемофилии В. Чаще появление ИА регистрируется при тяжелой гемофилии А в возрасте от 1 года до 10 лет. Риск развития ингибиторной формы гемофилии наибольший в возрасте до 10 лет и в последующем прогрессивно уменьшается. Появление в крови больных гемофилией ИА проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на фоне профилактической терапии [26, 85]. Пациенты, с ингибиторной формой заболевания имеют более тяжелое течение болезни, с повышенным риском неконтролируемого кровотечения, инвалидности и преждевременной смерти [90, 92].

Так же причинами недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии могут быть назначение недостаточной дозы и (или) кратности введения, несоблюдение режима введения и дозировок пациентом и родителями, индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата.

Таким образом, данные литературы свидетельствует о том, что ранняя диагностика гемофилической артропатии, как следствие, раннее начало

адекватной терапии, до настоящего времени является актуальной клинической проблемой. Магнитно-резонансная томография неоспоримо является методом выбора для диагностики состояния суставов при гемофилической артропатии, в том числе и на ранних субклинических стадиях оценки эффективности и достаточности проводимого лечения. Также следует отметить, что в отечественной литературе количество публикаций о возможностях современных методов визуализации в диагностике гемофилической артропатий ограничено, отсутствует информация о применении современных шкал балльной оценки при описании МРТ, а также о сравнительном состоянии суставов у пациентов с гемофилией, получающих различные виды терапии. Информация о применении МРТ в динамике для диагностики состояния суставов у пациентов, получающих заместительную профилактическую терапию, ограничена.

Все вышеизложенное делает обоснованным проведение исследований, направленных на решение ряда клинико-диагностических задач при ГА, в частности, сравнительную оценку состояния суставов у пациентов до и после внедрения непрерывной заместительной терапии, оценку в динамике с помощью МРТ эффективности проводимого лечения у детей, а также оценку с помощью МРТ синовитов при ЮИА и гемофилии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на базах кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии (и.о. зав. каф., д-р мед. наук, профессор Завадовская В.Д.), кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (зав. каф., профессор, д-р мед. наук Федорова О.С.) и на базе детской клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер № 4121 от 18.05.2015 г.) с соблюдением норм, провозглашённых Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

2.1. Клинические группы

В соответствии с задачами, поставленными в работе, проведено сравнительное проспективное нерандомизированное исследование в открытых группах, в котором участвовало 49 пациентов.

Основную группу составили 26 человек с гемофилической артропатией (ГА), всего было исследовано 82 сустава. Группа состояла из больных в возрасте от 5 до 40 лет (средний возраст $16,3 \pm 10,6$ лет). Все исследуемые были представители мужского пола с гемофилией типа А (дефицит VIII фактора свертывания), тяжелой формой заболевания (уровень фактора свертывания менее 1%, классификация ВОЗ, 1975).

Критерии включения в основную группу больных с ГА: наличие подтвержденного диагноза гемофилии с кровоизлияниями в суставы в

анамнезе, возраст старше 5 лет, отсутствие других нозологических форм заболеваний суставов, отсутствие противопоказаний к проведению МРТ, наличие подписанного информированного согласия пациентом, родителями (опекунами) пациента, доступность первичной медицинской документации.

Критерии исключения из основной группы больных с ГА: отказ пациента от участия в исследовании, сочетание гемофилической артропатии с другими заболеваниями суставов, наличие противопоказаний для проведения МРТ.

Впервые диагноз гемофилии был установлен пациентам в возрасте от 3 мес. до 1 года. Средний возраст появления гемартрозов составил 2,1 года (от 1,8 до 2,9 лет). Частота кровоизлияний в суставы у пациентов после 1 года жизни составляла 2-3 раза/год. С момента начала самостоятельной активной деятельности (посещения школы) у пациентов наблюдалось учащение гемартрозов. В летний период наблюдалось снижение частоты гемартрозов, в осенне-зимний период, напротив, частота кровоизлияний в суставы увеличивалась в 1,5 раза.

У 26 пациентов с ГА было поражено 82 суставов. Чаще поражались суставы нижних конечностей, несущие наибольшую функциональную нагрузку (n=72; 87,8%), реже суставы верхних конечностей (n=10; 12,2%). Чаще наблюдалось поражение коленных суставов (n=45; 54,8%), реже голеностопных (n=14; 17%), локтевых (n=19; 23,1%), тазобедренных (n=4; 4,8%). У 17 больных (30%) наблюдалось поражение обоих одноименных суставов.

Пациентов с ГА можно разделить на 2 группы, в зависимости от возраста (таблица 3) и получаемой терапии.

Таблица 3 – Распределение пациентов с ГА по возрасту

| | Группа 1 | | Группа 2 | |
|--|------------------------|-------|----------|-------|
| | Возраст больных (годы) | | | |
| | 16-29 | 30-40 | 5-9 | 10-15 |

| | | | | |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Число больных (n,%) | 9 (34,6%) | 4 (15,4%) | 9 (34,6%) | 4 (15,4%) |
| Медиана | 22 | 34 | 6 | 10,5 |
| Интерквартильный размах | 21-23 | 30-40 | 6-8 | 10-12,5 |

1 группа: пациенты в возрасте от 21 до 41 года (средний возраст $26,9 \pm 6,7$ лет) на момент начала исследования (n=13; 50%).

Пациенты 1 группы с момента установления диагноза гемофилии и до 2006 г. находились на лечении в режиме «по требованию» криопреципитатом или свежезамороженной плазмой, с 2006 года пациенты данной группы находятся на профилактическом непрерывном лечении концентрированными факторами свертывания VIII, плазменным n=6 (Октанат, Гемофил, Гемоктин) и рекомбинантным n=4 (Когенэйт) в дозе от 20 до 40 ед. на кг массы тела 3 раза в неделю.

2 группа: пациенты в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст $8,1 \pm 2,6$ лет) на момент начала исследования (n=13; 50%).

Пациенты 2 группы с момента верификации диагноза гемофилии находились на непрерывной заместительной профилактической терапии концентрированным фактором свертывания VIII, плазменным n=7 (Октанат, Гемофил, Гемоктин) или рекомбинантным n=6 (Когенэйт), в дозе от 20 до 40 ед. на кг массы тела 3 раза в неделю. Трое из исследованных пациентов имели ингибитор к фактору свертывания VIII.

Распределение пораженных суставов в разных возрастных группах представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Поражение суставов в наблюдаемых группах

| | | | | |
|--------------------|------------------------|-------|----------|-------|
| Пораженные суставы | Группа 1 | | Группа 2 | |
| | Возраст больных (годы) | | | |
| | 16-29 | 30-40 | 5-9 | 10-15 |

| | | | | |
|---------------|------------|------------|----------|------------|
| Коленные | 16 | 10 | 12 | 7 |
| Голеностопные | 4 | 2 | 6 | 2 |
| Локтевые | 9 | 5 | 5 | – |
| Тазобедренные | – | 2 | – | 2 |
| ВСЕГО (n, %) | 29 (35,4%) | 19 (23,2%) | 23 (28%) | 11 (13,4%) |

Группа сравнения - 23 пациента с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 5 года до 14 лет (средний возраст $8 \pm 3,4$ года) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных ЮИА по возрасту

| | Возраст больных (годы) | |
|----------------------------|------------------------|-----------|
| | 5-10 | 11-15 |
| Число больных (n,%) | 15 (65,2%) | 8 (34,8%) |
| Медиана | 8 | 11 |
| Интерквартильный размах | 6-9 | 10-12 |

Число мальчиков и девочек составило 13 и 10 соответственно. Возраст дебюта ЮИА варьировал от 1,3 до 15,4 лет (средний возраст дебюта заболевания $6,3 \pm 3,74$ лет). Средний стаж заболевания у больных ЮИА составил $43,2 \pm 20,3$ месяца (9 – 120 мес.).

Критерии включения в группу сравнения больных с ЮИА: наличие подтвержденного диагноза ЮИА, возраст старше 5 лет и младше 18 лет, длительность суставного синдрома более 6 недель, исключение другой ревматологической патологии, отсутствие противопоказаний к проведению МРТ, наличие подписанного информированного согласия родителями (опекунами) пациента, доступность первичной медицинской документации.

Критерии исключения из группы больных ЮИА: наличие другой установленной причины артрита, возраст младше 5 или старше 18 лет, наличие противопоказаний для проведения МРТ, отказ пациента и (или) его родителей от участия в исследовании.

Пациенты с ЮИА (n=23) получали базисную терапию метотрексатом в дозе 10-15 мг/м²/неделю. Дополнительно пациентам по показаниям назначалась симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными средствами системно и в виде аппликаций на область сустава, а также внутрисуставное введение глюкокортикостероидов.

Из 23 пациентов с ЮИА поражение коленных суставов наблюдалось в 100% случаев, в исследование было включено 23 коленных сустава.

2.2 Методы исследования

Все пациенты прошли комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее рентгенографию и магнитно-резонансную томографию.

Описание схемы исследования

В соответствии с поставленными задачами проведено сравнительное проспективное исследование в открытых группах. Исследование проводили после письменного согласия пациентов или их родителей (опекунов) на участие, а также после оценки соответствия критериям включения/исключения для каждой группы, описанным выше.

Клиническая оценка состояния пораженных суставов проводилась всем пациентам как в основной группе, так и в группе сравнения.

В соответствии с делением пациентов с ГА описанным выше, *1 группе* пациентов была проведена рентгенография пораженных суставов, а так же магнитно-резонансная томография пораженных суставов.

2 группе пациентов была проведена рентгенография пораженных суставов, как стандартный метод исследования, а так же магнитно-резонансная томография. В зависимости от тяжести поражения суставов выявленной при первичном МР-исследовании, а так же от частоты гемартрозов, проводилась МРТ в динамике с интервалом в 1-3 года.

Все МР-исследования суставов у пациентов с ГА проводились вне обострения, в отдаленные от гемартрозов сроки.

В группе сравнения пациентам с ЮИА проведены рентгенография и магнитно-резонансная томография пораженных суставов (таблица 6).

Таблица 6 – Дизайн исследования

| Группы пациентов | Рентгенография | МРТ | |
|---|-------------------|------------------------|------------------------|
| | | первичное исследование | повторное исследование |
| ГА группа 1, n – количество больных | + (n=13; 100%) | + (n=10; 76,9%) | – |
| Кол-во исследованных суставов | 48 | 23 | – |
| ГА группа 2, n – количество больных | + (n=13; 100%) | + (n=13; 100%) | + (n=11; 84,6%) |
| Кол-во исследованных суставов | 34 | 34 | 32 |
| Кол-во исследований | 34 | 66 | |
| Всего исследовано суставов в основной группе с ГА | 82 | 57 | – |
| Всего выполнено исследований в | 82 | 89 | |

| | | | |
|---|--------------|--------------|---|
| основной группе с ГА | | | |
| ЮИА группа сравнения, n – количество больных | + | + | – |
| | (n=23; 100%) | (n=23; 100%) | |
| Кол-во исследованных суставов | 23 | 23 | – |

2.2.1. Клинико-anamнестический метод

Диагноз в *основной группе* пациентов с ГА выставлялся на основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.

С целью выяснения анамнеза проводили опрос пациентов и их родителей (опекунов), изучали медицинскую документацию - амбулаторную карту и выписки из медицинских карт стационарных больных. Данные анамнеза выявляли указание на наличие кровоизлияний у близких родственников по женской линии, наличие у пациентов в анамнезе кровотечений и кровоизлияний, не связанных с конкретной травмой, а так же выраженную длительность кровотечений.

Для объективной клинической оценки состояния суставов у пациентов *I группы* с ГА использовалась Functional Independence Score in Hemophilia (FISH), представленная в таблице 7.

Таблица 7 – Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)

| Тип изменения | Количество баллов |
|--------------------|-------------------|
| А. Уход за собой | |
| Питание и уход | 1-4 |
| Купание | 1-4 |
| Одевание | 1-4 |
| Б. Перемещение | |
| Приседание на стул | 1-4 |

| | |
|---|-----|
| Приседание на корточки | 1-4 |
| В. Движение | |
| Ходьба | 1-4 |
| Подъем/спуск по лестнице (12-14 ступеней) | 1-4 |
| Бег | 1-4 |

Во 2 *группе* пациентов с ГА для оценки ранних клинических изменений в суставах использовалась шкала – Hemophilia Joint Health Score (HJHS), представленная в таблице 8.

Таблица 8 – Hemophilia Joint Health Score (HJHS)

| Тип изменения | Количество баллов |
|---------------------------------|-------------------|
| Припухлость сустава | 0-3 |
| Крепитация при движении | 0-2 |
| Длительность поражения сустава | 0-1 |
| Ограничение сгибания/разгибания | 0-3/0-3 |
| Наличие мышечной атрофии | 0-2 |
| Боль в суставе | 0-2 |
| Физическая сила сустава | 0-4 |

Диагноз ЮИА в *группе сравнения* выставлялся на основании данных анамнеза, физикальных, лабораторных и инструментальных данных.

Диагноз ЮИА формулировался в соответствии с критериями ILAR Международной лиги ревматологических ассоциаций (Дюрбан, 1997, Эдмонтон, 2001). У 18 пациентов с ЮИА (78,3%) был выявлен олигоартрит - артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, с поражением только коленных суставов. У 5 пациентов (21,7%) наблюдался полиартрит - артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, в процесс вовлекались так же и другие группы суставов, такие как лучезапястные, голеностопные и суставы кистей.

Оценка активности заболевания проводилась в соответствие с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом от 2013 года.

Среди исследованных пациентов у 10 установлена умеренная степень активности заболевания, у 10 - низкая степень активности заболевания, в состоянии ремиссии исследовано 3 человека.

Оценка функциональной способности пациентов с ЮИА проводилась в соответствии с классификацией O.Steinbrocker (1988 г.):

I–функциональная способность суставов сохранена;

II – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;

III - ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию;

IV – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи.

Функциональная недостаточность 1 и 2 классов установлена у 15 (65,2%) и 8 (34,8%) пациентов соответственно.

2.2.2 Лабораторная диагностика

Методы лабораторной диагностики, применяемые в основной группе пациентов с ГА

Лабораторные методы исследования использовались для диагностики гемофилии, а так же оценки тяжести заболевания. Исследования системы гемостаза выполнялись на коагулометрах КС-4А фирмы «Amelung» (Германия). Применялись наборы реагентов Тех-фактор VIII-тест производитель ООО «Технологии – Стандарт» (Россия). Для диагностики и определения тяжести гемофилии применялась унифицированная методика одностадийного количественного определения фактора VIII и IX (Елыкомов В.А., соавт., 1991). Определение титра иммунных ингибиторов фактора VIII по Kasper etal. (1975).

Методы лабораторной диагностики, применяемые в группе сравнения пациентов с ЮИА

Для диагностики в группе сравнения использовался клинический анализ крови с определением количества эритроцитов, скорости оседания эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, уровня гемоглобина. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень ревматоидного фактора (РФ) класса М, суммарного РФ (IgM, IgG, IgA) коммерческими тест-системами НПО «Диагностические системы» (Россия).

2.2.3 Методы инструментальной диагностики

Рентгенография

Рентгенография суставов проводилась на рентгенодиагностической цифровой системе с динамическим плоскопанельным детектором «Apollo DRF», 2009 г. (Италия).

Рентгенографию суставов выполняли в прямой и боковой проекциях. Для каждой локализации определялась эффективная эквивалентная доза (ЭЭД) 0,01 мЗв на один снимок.

На рентгенограммах оценивалось деформация сустава и конгруэнтность суставных поверхностей, наличие остеопороза, расширение эпифизов и состояние субхондральной поверхности, состояние суставной щели, наличие субхондральных кист и эрозий.

Рентгенологическое исследование было выполнено всем пациентам с ГА (n=26) с определением стадии по шкале Pettersson, представленной в таблице 9. Всего было исследовано 82 сустава, из них 45 коленных (54,8%), 14 голеностопных (17%), 19 локтевых (23,1%) и 4 тазобедренных сустава (4,8%).

Таблица 9 – Шкала Pettersson

| Тип изменения | Наличие/отсутствие признака | Количество баллов |
|---|-----------------------------|-------------------|
| Остеопороз | Отсутствует | 0 |
| | Присутствует | 1 |
| Расширение эпифизов | Отсутствует | 0 |
| | Присутствует | 1 |
| Неровность субхондральной поверхности | Отсутствует | 0 |
| | Частичная | 1 |
| | Тотальная | 2 |
| Сужение суставной щели | Отсутствует | 0 |
| | Сужение более 1 мм | 1 |
| | Сужение менее 1 мм | 2 |
| Субхондральные кисты | Отсутствует | 0 |
| | 1 киста | 1 |
| | Более 1 кисты | 2 |
| Эрозии суставной поверхности | Отсутствуют | 0 |
| | Присутствуют | 1 |
| Неконгруэнтность суставных поверхностей | Отсутствует | 0 |
| | Незначительная | 1 |
| | Выраженная | 2 |
| Деформация сустава | Отсутствует | 0 |
| | Незначительная | 1 |
| | Выраженная | 2 |

Магнитно-резонансная томография

МРТ суставов проводилась на аппарате Toshiba ExcelArt Vantage с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (AGV) с четырехканальной системой, амплитуда градиентной системы 30мТ/м, скорость нарастания градиента 50мТ/м/сек. Все суставы исследовались в коронарных,

сагиттальных и аксиальных сечениях. Расстояние между срезами составляло от 2,5 до 3,5 мм. Использовались следующие последовательности - T1-ВИ, T2-ВИ, PDFSat, STIR.

При исследовании пациентов с ГА в 4 наблюдениях применялось внутривенное контрастирование «Магневист» Bayer Schering AG, (Германия) в дозе 0,1 ммоль/кг или 0,2 мл/кг массы тела, внутривенно) в режиме T1-ВИ. Больным ЮИА в 13 наблюдениях выполнялось контрастирование гадолинием «Омнискан» Amersham Health, (Ирландия) в режиме T1-ВИ.

Для исследования коленных, голеностопных и локтевых суставов использовалась квадратурная приемная радиочастотная катушка.

Противопоказаниями для проведения МРТ суставов были:

- наличие металлических имплантантов в теле;
- наличие кровоостанавливающих металлических клипс на сосудах;
- клаустрофобия (боязнь замкнутого пространства);
- возраст до 5 лет (по причине необходимости медикаментозной седации).

Магнитно-резонансная томография проведена 23 пациентам с ГА. В 1 *группе* пациентов с ГА исследовано 10 человек, проведена МРТ 23 суставов (17 коленных – 73,9%, 2 тазобедренных – 8,7%, 2 голеностопных – 8,7%, 2 локтевых суставов – 8,7%) (таблице 10).

Таблица 10 – Количество МР-исследований суставов в зависимости от локализации в 1 *группе* пациентов с ГА

| Локализация | Количество суставов |
|---------------|---------------------|
| Коленные | 17 (73,9%) |
| Голеностопные | 2 (8,8%) |
| Локтевые | 2 (8,8%) |
| Тазобедренные | 2 (8,8%) |
| ВСЕГО: | 23 |

Во 2 *группе* пациентов первично исследовано 13 больных, 34 сустава (19 коленных – 55,8%, 8 голеностопных – 23,5%, 5 локтевых – 14,7%, 2 тазобедренных – 5,9%). В четырех случаях при исследовании применялось внутривенное контрастирование Магневистом в дозе 0,2 мл/кг, МР-исследование начинали непосредственно после введения контраста. На фоне контрастного усиления исследовано 3 коленных и 1 голеностопный сустав.

Повторное МР-исследование во 2 *группе* пациентов с ГА проведено 11 больным, исследовано 32 сустава (17 коленных – 53,1%, 7 голеностопных – 21,8%, 6 локтевых – 18,7%, 2 тазобедренных – 6,4%). Из них через 1 год исследовано 10 суставов (8 коленных, 1 голеностопный, 1 локтевой), повторно через 2 года исследовано 15 суставов (7 коленных, 3 голеностопный, 3 локтевых, 2 тазобедренных), повторно через 3 года исследовано 7 суставов (2 коленных, 3 голеностопных, 2 локтевых).

Всего проведено 66 МР-исследований суставов у пациентов с ГА во 2 *группе*. Локализация и количество исследованных методом МРТ суставов у пациентов 2 *группы* с ГА представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Количество МР-исследований суставов в зависимости от локализации и сроков исследования во 2 *группе* пациентов с ГА

| Этапы исследования Суставы (n) | Первично исследовано | Повторно исследовано | Из них повторно через 1 год | Из них повторно через 2 года | Из них повторно через 3 года |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Коленные | 19 (55,9%) | 17 (53,1%) | 8 | 7 | 2 |
| Голеностопные | 8 (23,5%) | 7 (21,8%) | 1 | 3 | 3 |
| Локтевые | 5 (14,7%) | 6 (18,7%) | 1 | 3 | 2 |
| Тазобедренные | 2 (5,9%) | 2 (6,4%) | - | 2 | - |
| ВСЕГО: | 34 | 32 | 10 | 15 | 7 |

В *группе сравнения* исследовано 23 человека с ЮИА, проведена МРТ 23 коленных суставов.

Для систематизации описаний МРТ суставов, у пациентов с гемофилической артропатией использовалась классификация Denver (таблице 12).

Таблица 12 – Шкала Denver

| Критерии оценки | Изменения | Баллы |
|--|------------------------------------|-------|
| Выпот | Отсутствует | 0 |
| | Минимальный | 1 |
| | Умеренный | 2 |
| | Значительный | 3 |
| Гемартроз | Отсутствует | 0 |
| | Минимальный | 1 |
| | Умеренный | 2 |
| | Значительный | 3 |
| Синовиальная гиперплазия | Отсутствует | 0 |
| | Минимальный | 4 |
| | Умеренный | 5 |
| | Значительный | 6 |
| Гемосидерин | Отсутствует | 0 |
| | Минимальный | 4 |
| | Умеренный | 5 |
| | Значительный | 6 |
| Эрозии | Отсутствуют | 0 |
| | Частичное эрозирование поверхности | 7 |
| | Полное эрозирование поверхности | 8 |
| Субхондральные кисты | Отсутствуют | 0 |
| | 1 киста | 7 |
| | Более 1 кисты | 8 |
| Разрушение хряща | Отсутствуют | 0 |
| | Потеря менее 50% хряща | 9 |
| | Потеря более 50% хряща | 10 |
| Вспомогательные данные по шкале Denver | | |
| Псевдоопухоль | Есть | |
| | Нет | |
| Остеонекроз | Есть | |
| | Нет | |
| Разрыв хрящевого | Есть | |

| | |
|--|------|
| кольца (применительно к коленному суставу) | Нет |
| Повреждение связок | Есть |
| | Нет |
| Свободные тела в суставе | Есть |
| | Нет |

Количество жидкости в суставах у пациентов основной группы и группы сравнения оценивалось по максимальной толщине слоя в мм. Для оценки количества жидкости в коленных суставах использовалась градация от 1 до 3, в которой учитывалась максимальная толщина жидкости в супрапателлярной сумке в сагиттальном срезе: 1 (небольшое количество) – от 0,1 до 0,6 см; 2 (умеренное) – от 0,7 до 1,1 см; 3 (большое) – более 1,1 см.

Для оценки утолщения синовия использовался метод измерения, аналогичный измерению количества жидкости в суставе. Для оценки степени утолщения синовиальной оболочки в крупных суставах использовалась градация от 0 до 3, при которой учитывалась максимальная толщина синовиальной оболочки: 0 – отсутствие гипертрофии; 1 – толщина синовиальной оболочки от 0,1 до 0,4 см; 2 – от 0,5 до 0,8 см; 3 – более 0,8 см.

Всего среди пациентов с ГА и ЮИА исследовано 105 суставов – 68 коленных суставов, 14 голеностопных суставов, 19 локтевых суставов, 4 тазобедренных сустава. Выполнено 105 рентгенологических исследований и 112 МР-исследований.

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Для анализа полученных данных применяли стандартные методы статистической обработки с использованием программы “Statistica 8.0”. Для выбора параметрических или непараметрических методов проверки статистических гипотез проводили проверку распределения признаков на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой

корреляции Спирмена (r). Корреляция считалась слабой при $r < 0,4$; умеренной при $0,4 < r < 0,7$; сильной при $r > 0,7$. Корреляцию считали значимой при $p < 0,05$. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень связи между качественными признаками определялась с помощью коэффициента ассоциации. Для оценки значимости МР-симптома определяли чувствительность и специфичность.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка состояния суставов у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

Исследуемые суставы оценивались клинически с помощью шкалы FISH, с помощью стандартного рентгенологического метода по шкале Pettersson, а так же с помощью МРТ с оценкой тяжести поражения по шкале Denver. Результат оценки по шкале FISH колебался от 0 до 32, по шкале Pettersson- от 0 до 13, результат оценки по шкале Denver - от 0 до 10.

3.1.1 Результаты клинической оценки состояния суставов

Клинически осмотрены все пациенты 1 группы с ГА (n=13, 100%). Обследовано 48 суставов (26 коленных – 54,1 %, 6 голеностопных – 12,5%, 14 локтевых – 29,2%, 2 тазобедренных – 4,2%).

По результатам собранного анамнеза и клинического осмотра проводилась оценка функциональных нарушений суставов по шкале FISH от 0 до 32 (таблице 13). Данная шкала позволяет оценить состояние суставов по нарушению навыков самообслуживания и ограничению движений, каждый критерий оценивается по уровню от 0 до 4.

Таблица 13 – Результаты клинической оценки суставов у пациентов 1 группы с ГА по шкале FISH

| Количество баллов | Количество суставов (n) | % |
|-------------------|-------------------------|------|
| 0 | 5 | 10,4 |
| 1-11 | 22 | 45,8 |
| 12-24 | 19 | 39,6 |
| 25-36 | 2 | 4,2 |

Основными изменениями, выявленными у пациентов были затруднения при приседании, ходьбе, подъеме/спуске по лестнице и беге. Превалировало количество суставов с суммой баллов от 1 до 11 баллов (45,8%). Наиболее выраженные изменения были выявлены у одного пациента в двух коленных суставах с наличием полного анкилоза.

3.1.2 Результаты рентгенографии суставов

Рентгенография суставов выполнена всем пациентам 1 группы с ГА (n=13, 100%). Всего исследовано 48 суставов (26 коленных – 54,1%, 6 голеностопных – 12,5%, 14 локтевых – 29,2%, 2 тазобедренных – 4,2%).

Патологические изменения суставов, выявленные при рентгенографии суставов у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией, представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Изменения выявленные при рентгенографии суставов у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

| Локализация | К-во суставов с выявленными изменениями | | К-во пациентов с выявленными изменениями | |
|----------------------------|---|------|--|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Остеопороз | | | | |
| Коленный сустав | 13 | 50 | 9 | 69,2 |
| Голеностопный сустав | 3 | 50 | 2 | 15,4 |
| Локтевой сустав | 3 | 21,4 | 2 | 15,4 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 20 | 41,7 | 9 | 69,2 |
| Деформация эпифизов | | | | |
| Коленный сустав | 21 | 80,8 | 12 | 92,3 |
| Голеностопный сустав | 4 | 66,6 | 3 | 23,1 |
| Локтевой сустав | 9 | 64,3 | 3 | 23,1 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 38 | 79,1 | 12 | 92,3 |

| Повреждение субхондрального слоя | | | | |
|--|----|------|----|------|
| Коленный сустав | 13 | 50 | 11 | 84,6 |
| Голеностопный сустав | 4 | 66,6 | 2 | 15,4 |
| Локтевой сустав | 6 | 42,9 | 3 | 23,1 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 24 | 50 | 11 | 84,6 |
| Сужение Rn-суставной щели | | | | |
| Коленный сустав | 19 | 73,1 | 13 | 100 |
| Голеностопный сустав | 5 | 83,3 | 3 | 23,1 |
| Локтевой сустав | 10 | 71,4 | 6 | 46,1 |
| Тазобедренный сустав | 2 | 100 | 1 | 7,7 |
| Всего | 36 | 75 | 13 | 100 |
| Субхондральные кисты в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 38,5 | 8 | 61,5 |
| Голеностопный сустав | 1 | 16,7 | 1 | 7,7 |
| Локтевой сустав | 7 | 50 | 5 | 38,5 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 19 | 39,6 | 9 | 69,2 |
| Краевые костные эрозии в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 12 | 46,1 | 8 | 61,5 |
| Голеностопный сустав | 1 | 16,7 | 1 | 7,7 |
| Локтевой сустав | 5 | 35,7 | 4 | 30,8 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 20 | 41,6 | 8 | 61,5 |
| Неконгруэнтность суставных поверхностей | | | | |
| Коленный сустав | 4 | 15,4 | 3 | 23,1 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | 1 | 7,1 | 1 | 7,7 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 6 | 12,5 | 4 | 30,8 |
| Деформация сустава | | | | |
| Коленный сустав | 7 | 26,9 | 6 | 46,1 |
| Голеностопный сустав | 2 | 33,3 | 2 | 15,4 |
| Локтевой сустав | 3 | 21,4 | 3 | 23,1 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 50 | 1 | 7,7 |
| Всего | 13 | 28 | 8 | 61,5 |

Данные, представленные в таблице 14, свидетельствуют о том, что основными изменениями, выявленными при рентгенографии у пациентов 1 группы с ГА, были проявления тяжелого остеоартрита в виде сужения

суставной щели, деформации суставных поверхностей, наличии эрозий, кист и массивных остеофитов.

Для объективизации выявленных изменений проводилась балльная оценка по шкале Pettersson (таблица 15).

Таблица 15 – Изменения суставов, выявленные при рентгенографии по шкале Pettersson у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

| Количество баллов | Количество суставов (n) | % |
|-------------------|-------------------------|------|
| 0 | 7 | 14,6 |
| 1-3 | 11 | 22,9 |
| 4-7 | 22 | 45,8 |
| 8-13 | 8 | 16,7 |

По сумме баллов преваляло количество суставов с оценкой от 4 до 7 баллов (45,8%), что включало сужение суставной щели, деформацию эпифизов, наличие эрозий и околосуставной остеопороз. В 11 суставах (22,9%) определялись минимальные изменения в виде сужения суставной щели и остеопороза, соответствующие 1-3 баллам. В 8 суставах (16,7%) были наиболее выраженные изменения, соответствующие 8-13 баллам по шкале Pettersson, за счет деформации сустава, неконгруэнтности суставных поверхностей, наличия множественных кист и эрозий. Наиболее выраженные изменения были выявлены у одного пациента, у которого были поражены оба коленных сустава - с наличием полного анкилоза. В 7 суставах (14,6%) не было выявлено рентгенологических изменений.

3.1.3 Результаты МР-томографии суставов

Магнитно-резонансная томография выполнена 10 пациентам 1 группы. Всего исследовано 23 сустава (17 коленных – 73,9%; 2 тазобедренных – 8,7%; 2 голеностопных – 8,7%; 2 локтевых – 8,7% сустава). Трём пациентам (n=3; 23%) МРТ не была проведена: в двух случаях в связи с наличием

эндопротезов, что является противопоказанием для МРТ, в одном случае в связи с полным анкилозом коленных суставов у пациента.

Патологические изменения суставов выявленные при МРТ, количество пациентов, численность суставов, в которых определялись изменения, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Изменения суставов, выявленные при МРТ у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

| Локализация | К-во пациентов с выявленными изменениями | | К-во суставов с выявленными изменениями | |
|---|--|-----|---|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Деформация суставов | | | | |
| Коленный сустав | 7 | 70 | 10 | 58,8 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 7 | 70 | 10 | 43,5 |
| Остеофиты | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 100 | 13 | 76,5 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Всего | 10 | 100 | 15 | 65,2 |
| Субхондральные кисты в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 100 | 16 | 69,6 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 2 | 8,7 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 4,3 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 1 | 4,3 |
| Всего | 10 | 100 | 20 | 86,9 |
| Краевые костные эрозии в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 100 | 17 | 100 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Крупные эрозии | 10 | 100 | 19 | 82,6 |
| Мелкие субхондральные эрозии | 10 | 100 | 18 | 78,3 |
| Всего | 10 | 100 | 21 | 91,3 |
| Внутрисуставная жидкость | | | | |

| | | | | |
|---|----|-----|----|------|
| Коленный сустав | 9 | 90 | 11 | 64,7 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Всего | 9 | 90 | 15 | 65,2 |
| Количество жидкости в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | 5 | 50 | 6 | 35,3 |
| - градация 1 | 5 | 50 | 5 | 29,4 |
| - градация 2 | 4 | 40 | 4 | 23,5 |
| - градация 3 | 2 | 20 | 2 | 11,8 |
| Утолщение синовиальной оболочки | | | | |
| Коленный сустав | 6 | 60 | 7 | 41,2 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 6 | 60 | 10 | 43,5 |
| Локальное утолщение оболочки | - | - | - | - |
| Диффузное утолщение | 6 | 60 | 10 | 43,5 |
| Толщина синовиальной оболочки в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | 4 | 40 | 10 | 58,8 |
| - градация 1 | 5 | 50 | 6 | 35,3 |
| - градация 2 | 1 | 10 | 1 | 5,9 |
| - градация 3 | - | - | - | - |
| Отек костного мозга в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 9 | 90 | 13 | 76,5 |
| Голеностопный сустав | 2 | 20 | 2 | 100 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Пятнистый отек | 4 | 40 | 5 | 21,7 |
| Диффузный отек | 9 | 90 | 13 | 56,5 |
| Всего | 9 | 90 | 18 | 78,3 |
| Отложения гемосидерина | | | | |
| Коленный сустав | 9 | 90 | 12 | 70,6 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 9 | 90 | 15 | 65,2 |
| Истончение суставного хряща суставных концов костей | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 100 | 15 | 88,2 |
| Голеностопный сустав | 1 | 10 | 2 | 100 |
| Локтевой сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Тазобедренный сустав | 1 | 10 | 1 | 50 |
| Всего | 10 | 100 | 19 | 82,6 |

| Дегенерация менисков | | | | |
|--|----|-----|----|------|
| Коленный сустав | 10 | 100 | 15 | 65,2 |
| Всего | 10 | 100 | 15 | 88,2 |
| Дистрофические изменения связочного аппарата | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 100 | 15 | 88,2 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 10 | 100 | 15 | 65,2 |

Наиболее распространенными изменениями в суставах у пациентов 1 группы с ГА явились наличие субхондральных кист и костных эрозий, дегенерация суставного хряща и отек костного мозга. Графическое отображение результатов выявленных при МР-томографии представлено в рисунке 1.

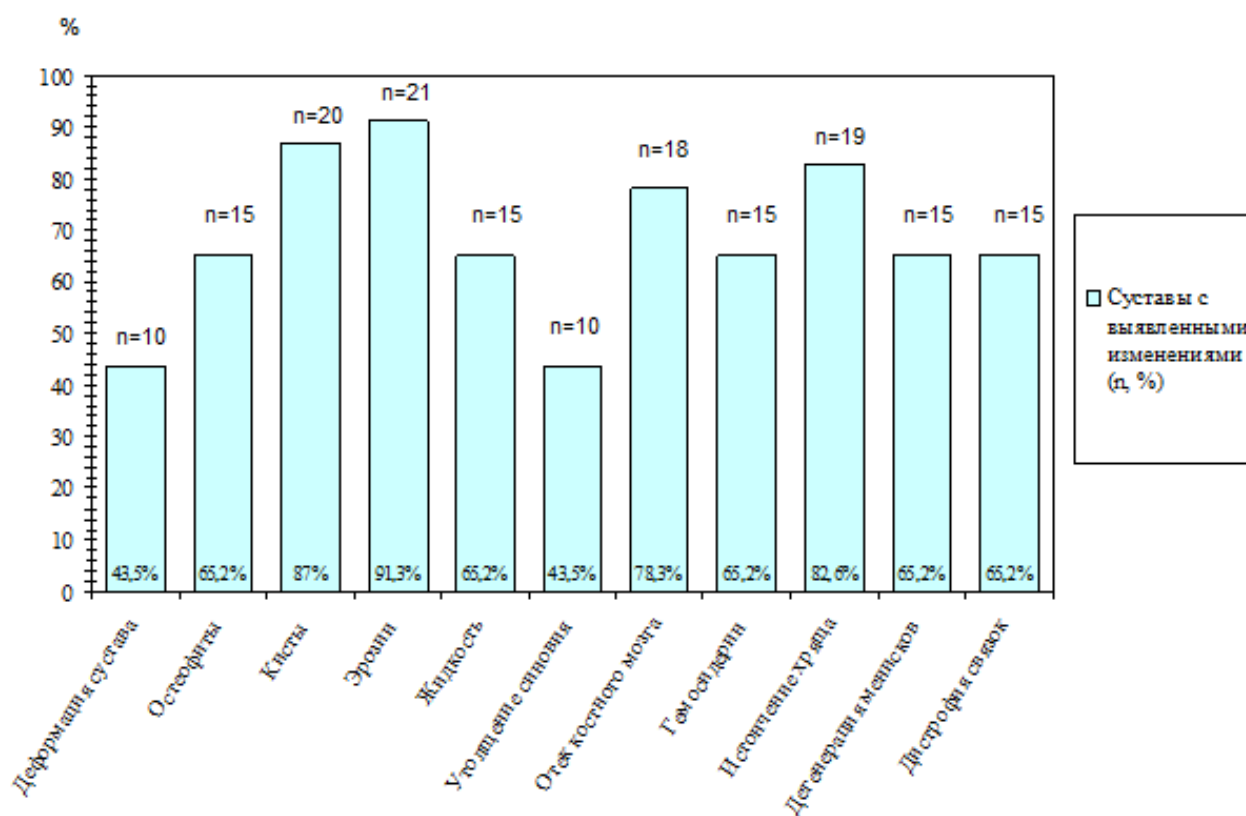


Рисунок 1 – Изменения суставов, выявленные при МРТ у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

Краевые эрозии были выявлены в 21 суставе (91,3%). Эрозии имели следующие основные локализации: эрозии вне суставной поверхности – по боковым поверхностям мыщелков бедренной и большеберцовой костей в коленном суставе (n=9; 39,1%), по латеральной поверхности таранной кости в голеностопном суставе (n=2; 8,7%). Эрозии межмыщелкового возвышения большеберцовой кости (n=14; 60,9%) и межмыщелкового углубления бедренной кости (n=13; 56,5%) в коленных суставах, не покрытые суставным хрящом. Эрозии субхондрального слоя суставных поверхностей костей, образующих соответствующие суставы (n=16; 69,6%). Последний вид локализации эрозий был выявлен в коленных (n=11; 47,8%), в локтевых (n=2; 8,7%), тазобедренных (n=1; 4,3%) и в голеностопных (n=2; 8,7%) суставах (рисунок 2).



Рисунок 2 – МРТ коленного сустава в коронарной (А) и сагиттальной (Б) проекциях в режиме Т1-ВИ. Множественные мелкие эрозии суставных поверхностей бедренной, большеберцовой костей, надколенника. Истончение хряща. Вальгусная деформация коленного сустава

Наибольшей выраженности краевые эрозии достигали в коленном суставе в межмыщелковом углублении бедренной кости, в межмыщелковом

возвышении большеберцовой кости, а также в месте прикрепления сухожилия *m.poplitea* по латеральной поверхности мыщелка бедренной кости, приводя к развитию псевдоостеофитов с удлинненными и заостренными краями.

Эрозии были заполнены фиброзной тканью и, частично, гемосидерином, имеющими низкий сигнал во всех последовательностях (n=8; 34,8%). В отдельных случаях содержимым краевых эрозий была жидкость (n=4; 17,4%) с типичным низкоинтенсивным сигналом в T1-ВИ и высоким сигналом в T2-ВИ и в режиме жироподавления (рисунок 3).

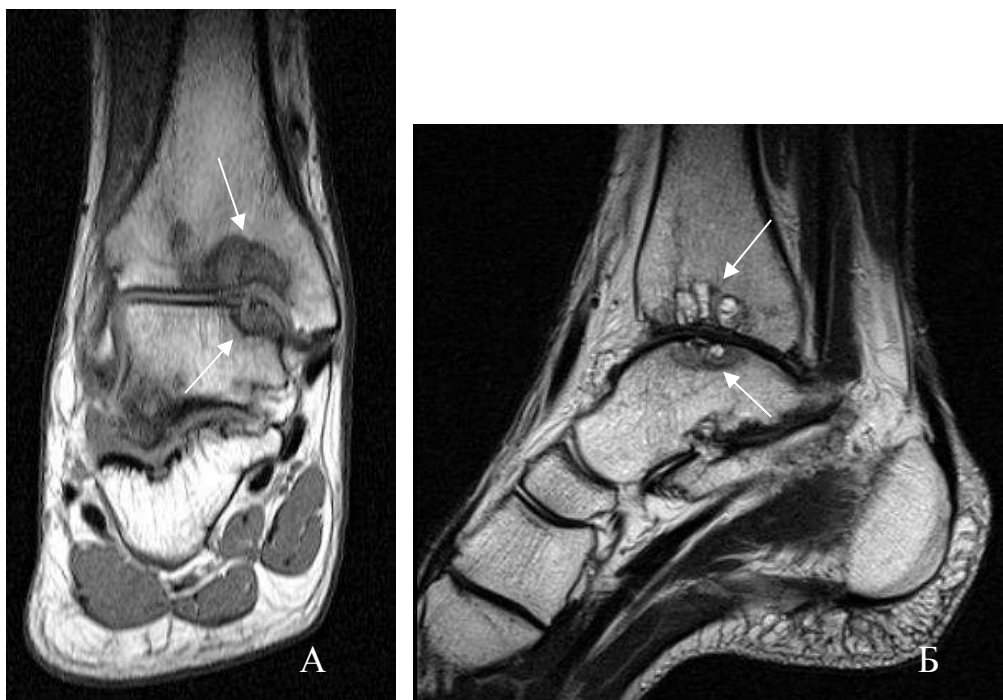


Рисунок 3 – МРТ голеностопного сустава в коронарной проекции в режиме T1-ВИ (А) и сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ (Б). В области суставных поверхностей большеберцовой и таранной костей крупные эрозии, с жидкостным содержимым

Субхондральные кисты определялись в 20 суставах (86,9%), их них одиночные - n=10; 43,5%, множественные - n=10; 43,5%. Мелкие кисты были заполнены фиброзным содержимым или жидкостью. В 3 суставах (13%) отчетливо определялись кисты, сообщающиеся с полостью сустава (рисунок 4).



Рисунок 4 – МРТ коленного сустава в сагиттальной (А) и коронарной (Б) проекциях в режиме T1-ВИ и в коронарной проекции после контрастирования (В). В заднем аспекте медиального мыщелка большеберцовой кости полость (1,4х1,7 см), сообщающаяся с суставом, имеющая низкоинтенсивное содержимое со слабо дифференцируемым внутренним ободком. После контрастирования определяется высокоинтенсивный ободок (толщиной до 0,2-0,3 см)

В 10 кистах (43,5%) было выявлено не однородное содержимое за счет включений жидкости, гемосидерина, фиброзного компонента, а также отчетливо визуализируемого ободка по внутреннему контуру костной полости, обусловленного пролиферирующей синовиальной оболочкой и грануляциями (рисунок 5).

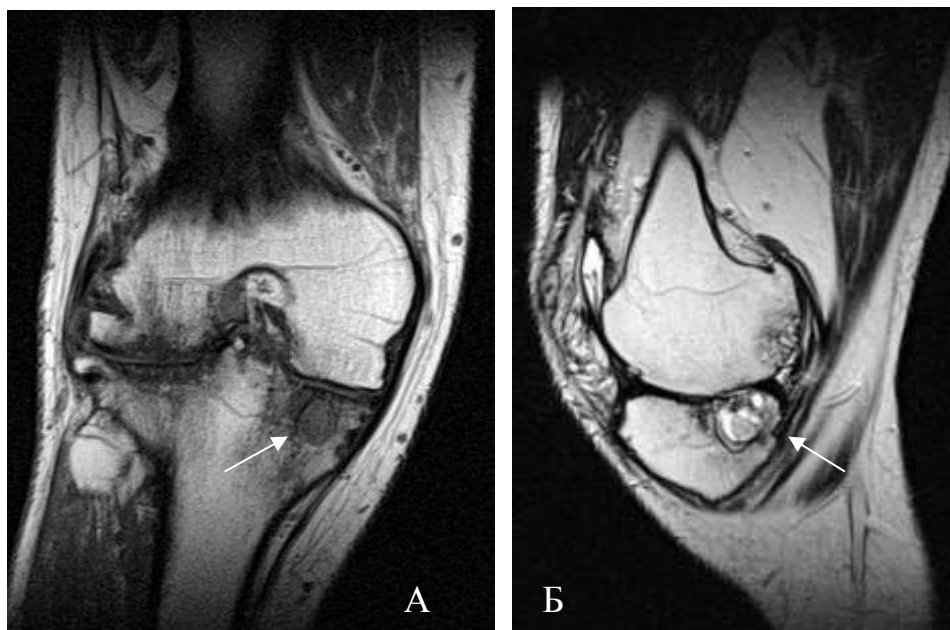


Рисунок 5 – МРТ коленного сустава в коронарной проекции в режиме T1-ВИ (А) и сагитальной проекции в режиме T2-ВИ (Б). Крупная киста (1,2x1,0 см) в задних отделах медиального мыщелка большеберцовой кости, с разнородным содержимым. Уплотнение суставных поверхностей. Выраженные краевые костные разрастания в области латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей. Мелкие субхондральные эрозии бедренной и большеберцовой костей.

В подавляющем количестве наблюдений (n=18; 78,3%) имели место выраженные проявления дегенерации *суставного хряща* в виде его резкого истончения, превышающего 50% его толщины, вплоть до полного исчезновения. Преимущественно страдали коленные суставы (n=15; 65,2%) - суставные поверхности большеберцовой и бедренной костей, а так же суставной хрящ пателло-фemorального сочленения.

В меньшем количестве наблюдений (n=2; 8,7%) имели место локальные структурные изменения хряща в виде его повреждения, достигающего субхондрального слоя кости (n=1; 4,3%), а также изменения по типу остеохондральных повреждений в виде локального углубления наружного контура мыщелка бедренной кости, сопровождающегося субхондральным склерозом (n=2; 8,7%) (рисунок 6).

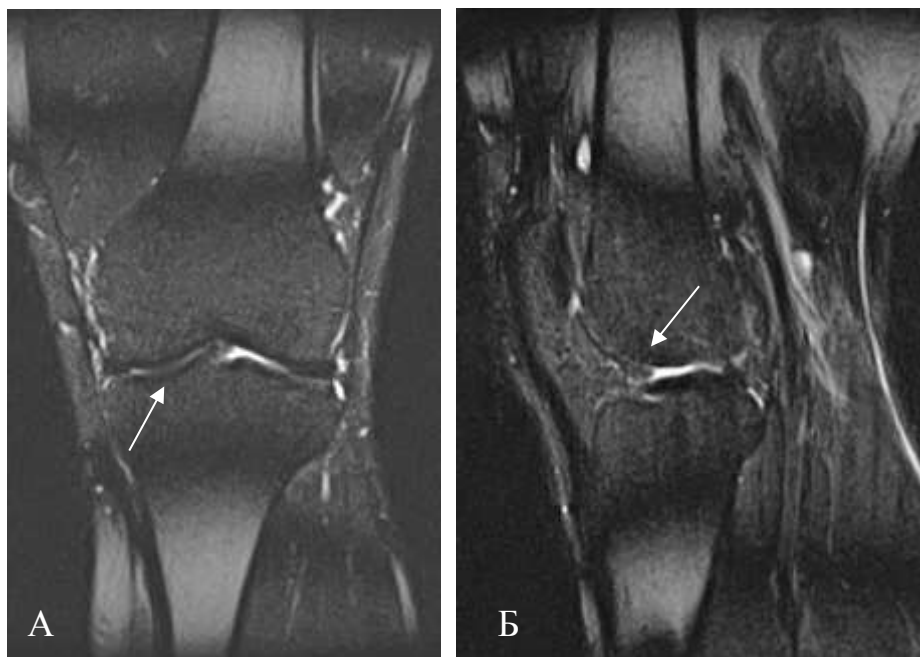


Рисунок 6 – МРТ коленного сустава в коронарной (А) и сагиттальной (Б) проекциях в режиме STIR. Истончение суставного хряща на большом протяжении вплоть до полного отсутствия в области мыщелков бедренной кости

Отек костного мозга в виде повышения его сигнала в T2-ВИ, а демонстративнее – в режиме жироподавления, выявлен в 18 суставах (78,3%). Отек костного мозга был диффузным (n=15; 65,2%) и очаговым («пятнистым») (n=3; 13%). В 12 суставах (n=12; 65,2%) отек был обширным, в 6 случаях (n=6; 26%) локализовался вокруг кистозных и эрозивных образований (рисунок 7).

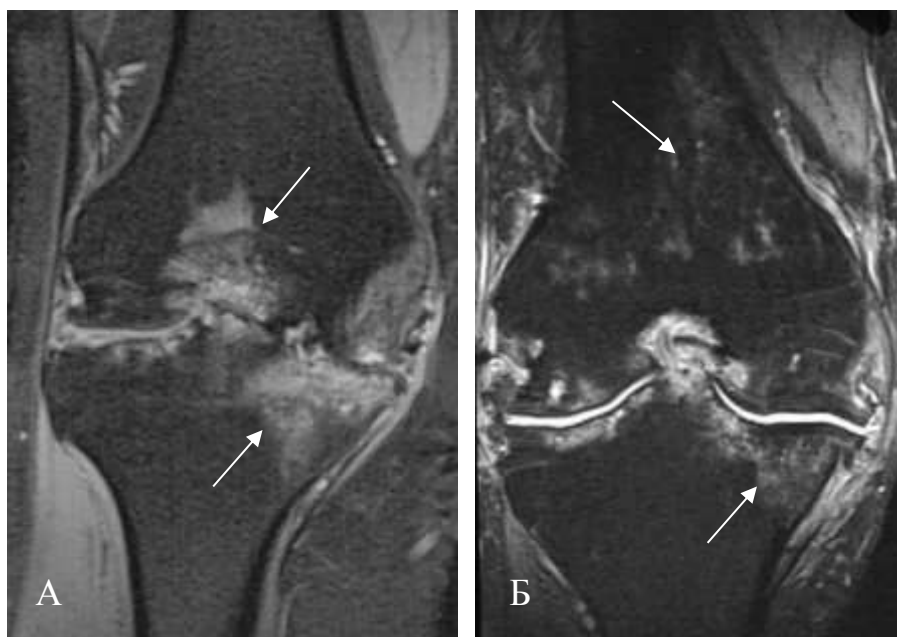


Рисунок 7 – МРТ коленных суставов в коронарной проекции в режиме PDFSat. А - на большом протяжении диффузный отек костного мозга медиальных мыщелков бедренной и большеберцовой кости, межмыщелкового углубления бедренной кости. Б - «пятнистый» отек костного мозга преимущественно метадиафиза бедренной кости

Краевые остеофиты имели различную степень выраженности, в нескольких наблюдениях коленных суставах краевые остеофиты носили обезображивающий характер, вступая в конфликт с располагающимся рядом сухожильно-связочным аппаратом (n=3; 13%). Наряду с истинными остеофитами наблюдались ложные остеофиты (n=16; 69,6%), как результат обширных эрозий с острыми подрытыми краями, что, в основном, имело место в коленных суставах (рисунок 8). В единичном наблюдении (n=1; 4,3%) имела место выраженная гипоплазия надколенника.

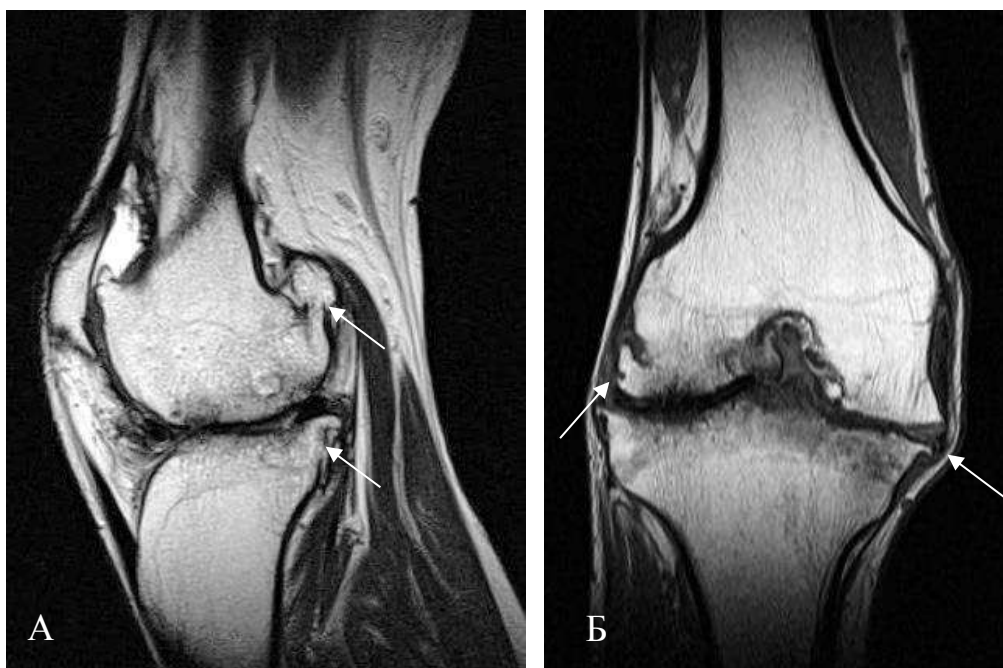


Рисунок 8 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ (А), в коронарной проекции в режиме T1-ВИ (Б). Выраженные краевые костные разрастания по передней, задней и боковым поверхностям бедренной и большеберцовой костей, в области надколенника. Мелкие эрозии суставных поверхностей, эрозия межмуцелкового углубления, жидкость в области супрапателлярного заворота.

Жидкость была выявлена в 13 суставах (56,5%) и локализовалась преимущественно в ретропателлярном завороте коленного сустава (n=11; 47,8%), в локтевом (n=1; 4,3%), голеностопном (n=1; 4,3%), и тазобедренном суставах (n=2; 8,7%).

При оценке количества жидкости в коленных суставах использовалась предложенная ранее градация от 0 до 3. Среди коленных суставов, в которых имела место внутрисуставная жидкость (n=11), в большинстве наблюдений (63,6%, n=7) встречались суставы с небольшим количеством жидкости (градация 1). В 3 наблюдениях определялось количество жидкости, соответствующее градации 2 (18,2%). В 1 суставе выявлено количества жидкости соответствующего градации 3 (9,1%).

В целом толщина жидкости варьировала от 0,1 см до 1,5 см (медиана 0,5; интерквартильный размах 0,2-0,8) (рисунок 9).

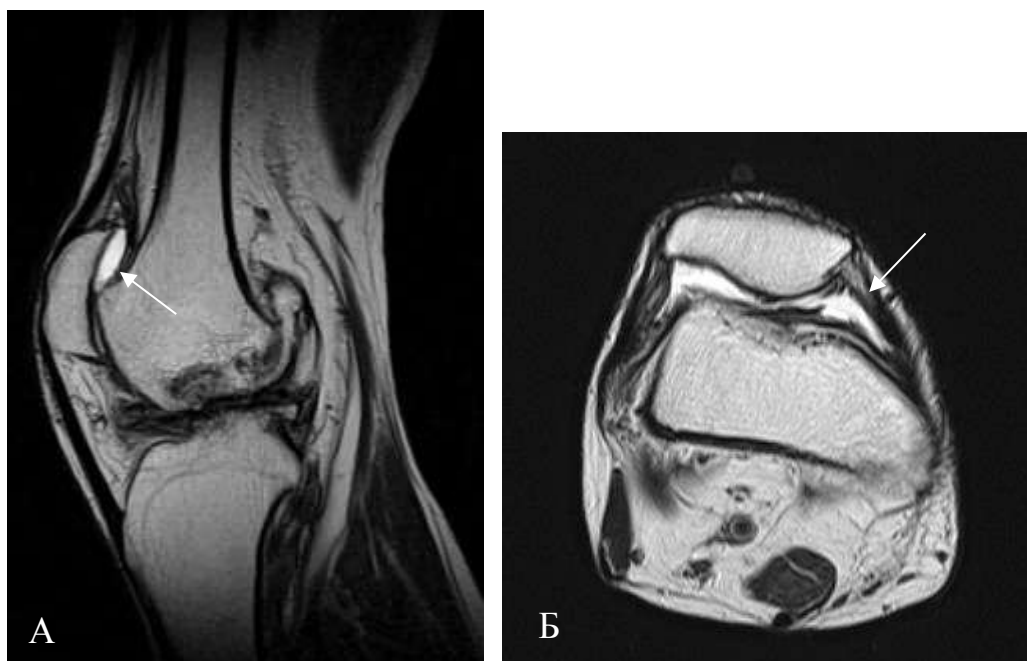


Рисунок 9 – МРТ коленного сустава в режиме T2-ВИ в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) проекциях. В ретропателлярном завороте коленного сустава небольшое количество жидкости до 0,5 см (градация 1)

Отложения гемосидерина (n=15; 65,2%) характеризовались структурами интенсивно черного «цвета» во всех последовательностях. Размеры отложения колебались от отдельных мелкоточечных включений до более крупных неоднородных образований до 7,2 см. Наиболее крупные отложения гемосидерина определялись в локтевых и голеностопных суставах (рисунок 10).



Рисунок 10 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режимах Т1-ВИ (А) и Т2-ВИ (Б). Отложения гемосидерина по передней и задней поверхностям сустава, в области ретропателлярного заворота коленного сустава

В 5 суставах (21,7%) низкоинтенсивные глыбки гемосидерина сочетались со структурами, соответствующими по сигнальным характеристикам подострому кровоизлиянию. В подострой стадии (более двух суток) нарушаются метаболические процессы, которые поддерживают стабильность гемоглобина, что приводит к окислению его до метгемоглобина, дающего высокоинтенсивный сигнал как в Т1-ВИ, так и в Т2-ВИ (рисунок 11).

Среди исследованных коленных суставов (n=17; 100%), имело место отсутствие визуализации менисков у больных в 7 суставах (30,4%). Сохранение визуализации менисков, с наличием дегенерации 1 степени выявлено в 4 суставах (17,4%). Дегенерация 2 степени обнаружена в 2 суставах (8,7%). Разрыв менисков определялся в 8 суставах (34,8%), включая разрыв по типу «ручки лейки» (n=5; 21,7%), как проявление дегенерации 3 степени. Как правило, отсутствие визуализации менисков сочеталось с

отсутствием суставного хряща или с его резким истончением, а также с повреждением крестообразных связок.

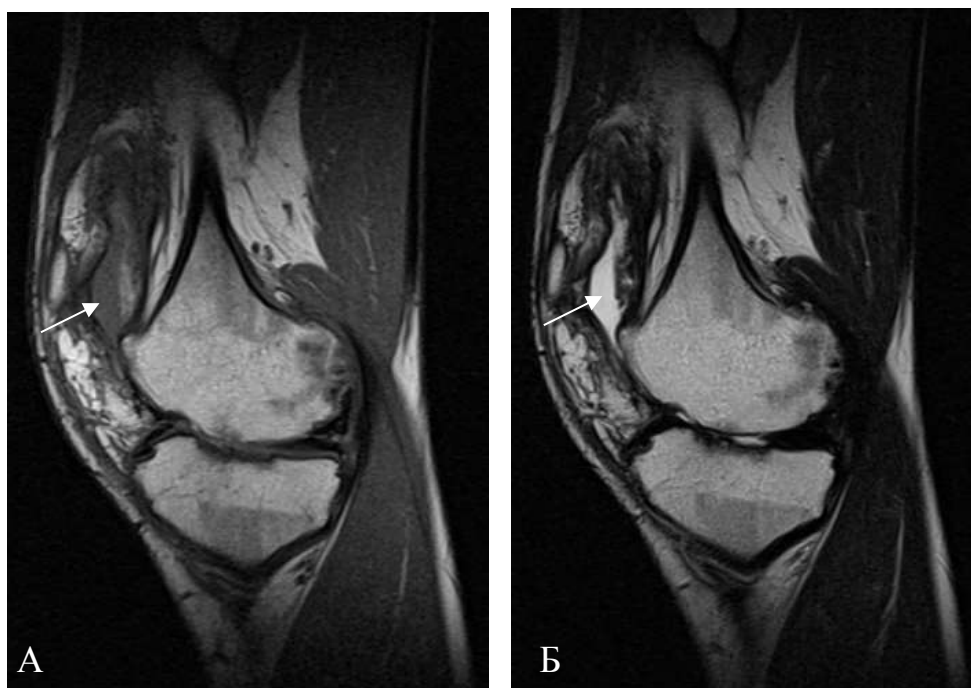


Рисунок 11 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме T1-ВИ (А) и T2-ВИ (Б). В ретропателлярном завороте на фоне жидкости определяется участок соответствующий подострой стадии кровоизлияния, высокоинтенсивный в T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) на фоне жидкости. Здесь же точечные отложения гемосидерина

Изменения сухожильно-связочного аппарата установлены в 15 коленных суставах (65,2%). В 5 наблюдениях (21,7%) выявлена фиброзная дегенерация передней крестообразной связки (ПКС), в виде неравномерного истончения волокон, а так же снижения ее сигнала во всех последовательностях. Признаки разрыва ПКС определялись в 3 наблюдениях (13%) в виде прерывистости ее волокон, а также в качестве косвенного признака разрыва ПКС наблюдалось повышенная изогнутость задней крестообразной связки (ЗКС). В 7 наблюдениях (30,4%) ПКС не визуализировалась (рисунок 12).



Рисунок 12 – МРТ коленных суставов в сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ. А - высокий изгиб ЗКС, как косвенный признак разрыва ПКС. Б - неравномерная толщина и локальное повышение сигнала ЗКС

В 7 наблюдениях (30,4%) были обнаружены изменения ЗКС, преобладали поражения дегенеративного характера в виде ее неравномерной толщины, расслоения волокон с повышением сигнала по ходу связки как проявление мукоидной дегенерации, а также наличия кистозных структур. В 1 суставе (4,3%) был выявлен частичный разрыв ЗКС, в 2 случаях (8,7%) ЗКС не дифференцировалась.

Наряду с изменениями КС имели место дегенеративные изменения других связок, а именно, мукоидная дегенерация собственной связки надколенника, сухожилия 4-х главой мышцы бедра, (n=1; 4,3%). Изменениям подвергались и мелкие передние и задние связки коленного сустава. В 3 наблюдениях (13%) был выявлен разрыв и мукоидная дегенерация задней мениско-бедренной связки, в 1 (4,3%) суставе был установлен разрыв передней межменисковой поперечной связки.

Деформация суставов, заключающаяся в вальгусной деформации суставов и латерализации надколенников, была выявлена в 10 коленных суставах (43,5%). Деформация суставных поверхностей в виде их уплощения,

ложных и истинных краевых остеофитов, наличия субхондрального склероза были выявлены в 20 суставах (86,9%), наиболее демонстративно данные изменения были выявлены в области коленных суставов (рисунок 13).



Рисунок 13 – МРТ коленного сустава в режиме T1-ВИ в коронарной (А) и сагиттальной (Б) проекциях. Вальгусная деформация коленного сустава, уплощение суставных поверхностей, множественные мелкие эрозии субхондрального слоя

Синовиальная пролиферация в наших наблюдениях была выявлена в 10 суставах (43,5%). Толщина синовиальной оболочки колебалась от 0,1 до 0,5 см (медиана 0,3; интерквартильный размах 0,1-0,2).

В 8 суставах (34,8%) имело место сочетание жидкости и пролиферирующего синовия (рисунок 14). По неровному контуру жидкости можно было судить о наличии даже небольшой пролиферации синовиальной оболочки.

Среди коленных суставов, в которых имело место утолщение синовиальной оболочки (n=7; 100 %), в 85,7% наблюдений (n=6) определялись суставы с толщиной синовия, соответствующей градации 1. В 1 суставе (14,3%) определялась толщина синовия, соответствующая градации

2. Максимальная толщина пролиферирующего синовия (0,5 см) имела место в супрапателлярном завороте коленного сустава.

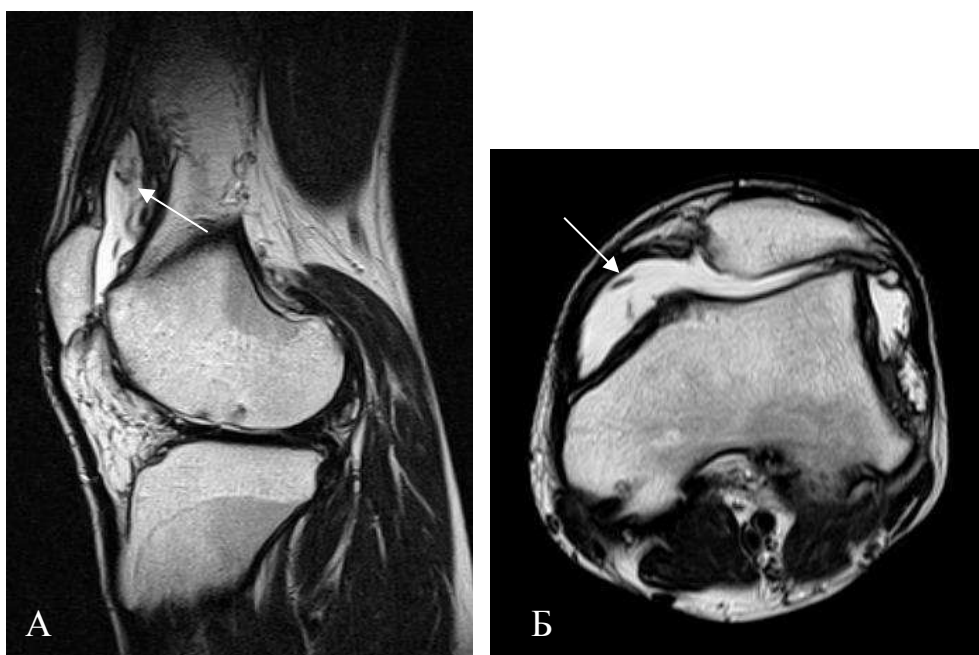


Рисунок 14 – МРТ коленного сустава в режиме T2-ВИ в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) проекциях. В супрапателлярной сумке жидкость до 1,5 см толщиной (градация 3), неравномерная пролиферация синовиальной оболочки

В наших наблюдениях в 1 случай (4,3%) была выявлена псевдоопухоль в мягких тканях таза, представляющая собой большое образование округлой формы, разнородное по структуре, содержащее как жидкостный компонент, метгемоглобин, так и оссифицированные структуры, а также гемосидерин и элементы фиброзной ткани (рисунок 15).



Рисунок 15 – МРТ правой половины таза в режиме T2-ВИ. Объемное образование (5,0х3,8 см) в области правой половины таза, примыкающее к крылу подвздошной кости, содержащее жидкостные и фиброзные структуры и окруженное сформированной капсулой

Патологические изменения суставов, выявленные при МР-исследовании, оценивались по шкале Denver от 0 до 10 (таблица 17).

Таблица 17 – Изменения суставов, выявленные при МРТ по шкале Denver у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

| Количество баллов | Количество суставов (n) | % |
|-------------------|-------------------------|------|
| 0 | - | - |
| 1-3 | 1 | 4,4 |
| 4-7 | 3 | 13,0 |
| 8-10 | 19 | 82,6 |

Превалировали суставы с максимальной суммой баллов от 8 до 10 баллов (82,6%). Максимальное количество баллов по шкале Denver присуждалось суставам при наличии 2 и более субхондральных кист и эрозий, повреждении суставного хряща, отложении гемосидерина, наличии выпота в полости сустава и пролиферации синовиальной оболочки. В 3

суставах (13%) определялись единичные эрозии и кисты, жидкость в полости сустава, синовиальная пролиферация, гемосидерин - соответствующие 4-7 баллам. Только в 1 суставе (4,4%) были выявлены начальные изменения, соответствующие 1-3 баллам в виде наличия жидкости в полости сустава.

3.1.4 Интерпретация данных статистической обработки

Корреляция между полученными результатами по шкале FISH, Pettersson и Denver оценивалась с помощью корреляции Spearman.

Сравнительный анализ установил статистически значимую умеренную корреляционную связь между клиническим статусом по шкале FISH и рентгенологическими данными, оцениваемыми по шкале Pettersson ($r=0,54$; $p<0,05$) (рисунок 16).

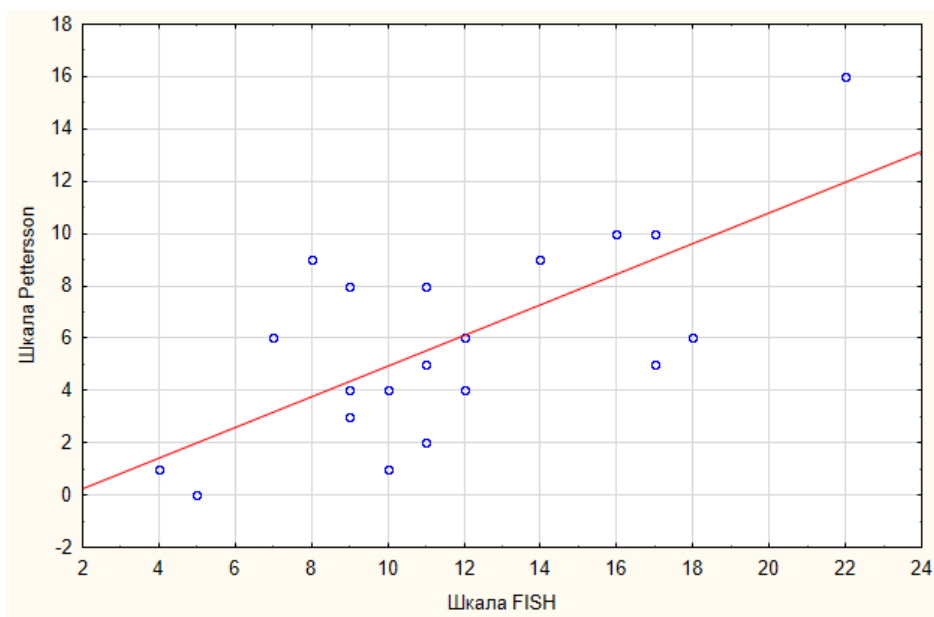


Рисунок 16 – Корреляционная связь между результатами клинического (шкала FISH) и рентгенологического (шкала Pettersson) исследований

Сравнение результатов между клинической картиной, оцененной по шкале FISH, и данными МР-исследования по шкале Denver, показало сильную корреляционную связь ($r=0,76$; $p<0,05$) (рисунок 17).

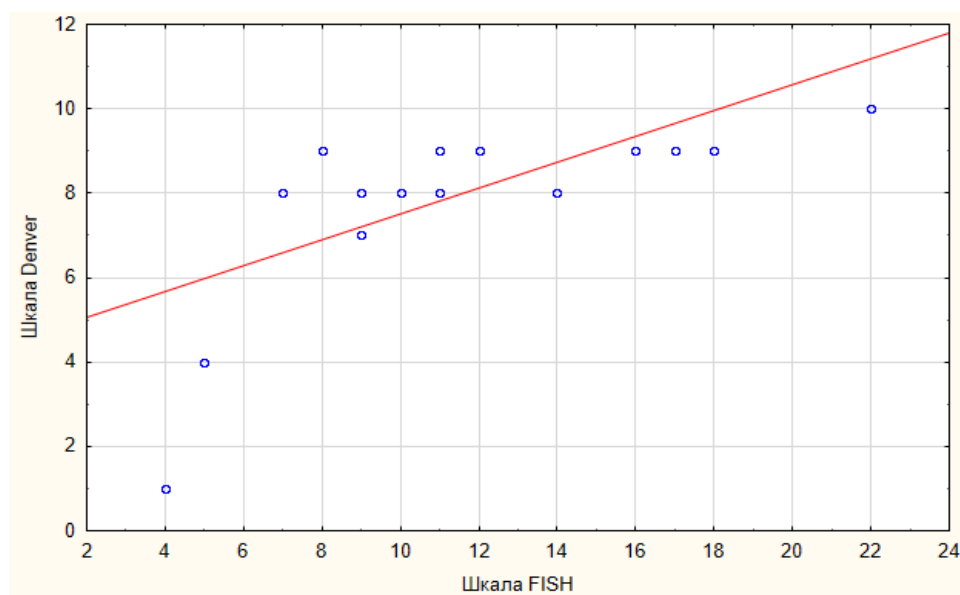


Рисунок 17 – Корреляционная связь между результатами клинического (шкала FISH) и МР-исследований (шкала Denver)

Однако наблюдалась умеренная корреляция при сопоставлении клинических данных с остеохондральным компонентом по шкале Denver ($r=0,66$; $p<0,05$). Изолированных мягкотканых изменений суставов у пациентов 1 группы выявлено не было, поэтому сравнение клинических данных с мягкотканым компонентом по шкале Denver не проводилось.

При сопоставлении результатов рентгенологического исследования по шкале Pettersson и остеохондральными изменениями, выявленными при МРТ по шкале Denver, была выявлена умеренная корреляционная связь ($r=0,65$; $p<0,05$) за счет обнаружения большого количества кист и эрозий, учитывающихся обеими системами оценки (рисунок 18).

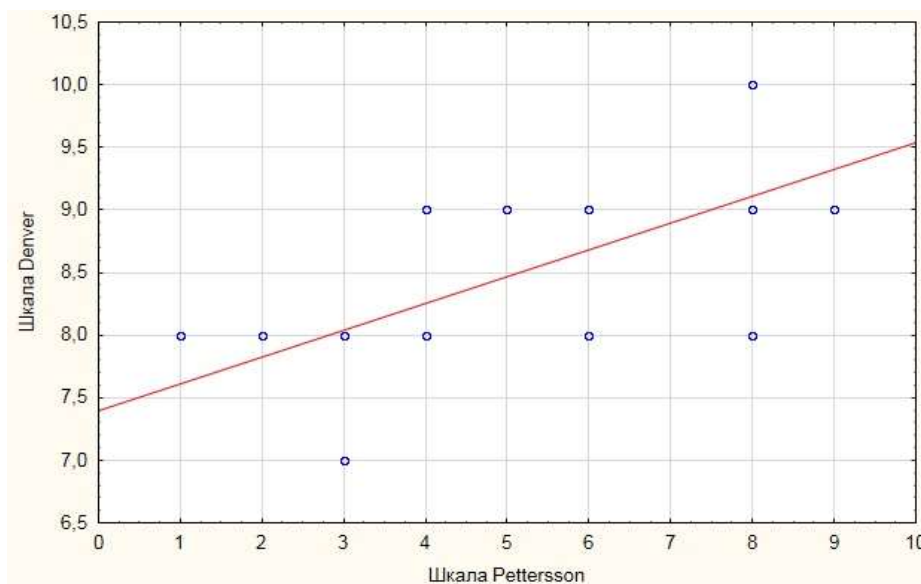


Рисунок 18 – Корреляционная связь между данными рентгенографии (шкала Pettersson) и остеохондральными изменениями, выявленными при МРТ (по шкале Denver)

Таким образом, отличительными морфологическими изменениями у пациентов 1 группы с ГА в возрасте от 17 до 41 года (средний возраст 22,5 года, интерквартильный размах от 21 до 30 лет), стали признаки вторичного остеоартрита суставов, в виде подвывихов, деформации суставных поверхностей, выраженных остеофитов, множественных кист и эрозий, повреждении суставного хряща. Так же у большинства пациентов присутствовали признаки синовита в виде наличия небольшого количества жидкости в полости сустава (медиана 0,5; интерквартильный размах 0,2-0,8) и утолщения синовиальной оболочки (медиана 0,3; интерквартильный размах 0,1-0,2), с признаками облитерации суставной сумки, в сочетании с отложением гемосидерина. При этом имела место статистически значимая умеренная корреляционная связь между функциональным статусом пораженной конечности и данным рентгенографии, а так же между результатами рентгенологического и МР-исследований. Сильная корреляционная зависимость выявлена между клиническими данными и результатами МРТ.

Клинический пример №1

Пациент К., 31 год. С гемофилией типа А, тяжелой формой заболевания. Преимущественно были поражены коленные суставы, больше левый, а так же левый тазобедренный сустав.

При функциональном исследовании левого коленного сустава по шкале FISH было выявлено ограничение движений при приеме душа/ванны и одевании - 2 балла, сгибания сустава при приседании на стул - 3 балла, при глубоком приседании - 4 балла, нарушение ходьбы - 3 балла, затруднения в подъеме и спуске по лестнице - 3 балла, ограничение бега - 4 балла. Общая сумма баллов по данному суставу составила 21 балл.

При рентгенографии левого коленного сустава выявлена начальная вальгусная деформация коленного сустава. Выраженное сужение Rn-суставной щели. Суставные поверхности с нечеткими, неровными за счет наличия мелких субхондральных эрозий. Крупные эрозии в области межмыщелкового углубления бедренной кости и межмыщелкового возвышения большеберцовой кости. Остеофиты по боковым поверхностям бедренной и большеберцовой костей, передней поверхности большеберцовой кости. Так же сужены Rn-суставная щель пателло-фemorального сочленения, суставные поверхности с четкими, достаточно ровными контурами, субхондральным склерозом, начальными краевыми костными разрастаниями. По шкале Pettersson– 8 баллов (рисунок 19).



Рисунок 19 – Рентгенограммы коленного сустава в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

На МРТ коленного сустава определялось уплощение мыщелков бедренной и большеберцовой костей, краевые остеофиты. Краевые эрозии по латеральной поверхности бедренной кости в месте прикрепления *m.poplitea*. Умеренные краевые остеофиты по передней поверхности бедренной кости. Эрозии межмыщелкового углубления бедренной кости (преимущественно по задней поверхности) и межмыщелкового возвышения большеберцовой кости. Неровность суставной поверхности (узурация) медиального мыщелка бедренной кости и преимущественно большеберцовой кости с наличием субхондральных кист. В медиальном мыщелке б/берцовой кости со стороны суставной поверхности сформирована кистовидная полость (0,8x0,95 см) с распространением в глубь эпиметафиза (1,4x1,7 см) по типу песочных часов. В латеральном мыщелке большеберцовой кости субхондральная киста (0,9x1,6 см). Небольшое количество жидкости в верхнем завороте, частичная облитерация заворота, здесь же – отложение гемосидерина. Отложение гемосидерина в проекции межмыщелкового углубления бедренной кости, по задней поверхности сустава. ПКС – резко истончена, волокна расслоены

продольно, окружены фиброзной тканью. ЗКС – прослеживается на всем протяжении, но на отдельных участках имеет волнистую форму. Не визуализируется хрящ в области медиальных мыщелков бедренной и большеберцовой кости, латерально признаки остеохондральных повреждений. По шкале Denver– 10 баллов (рисунок 20).

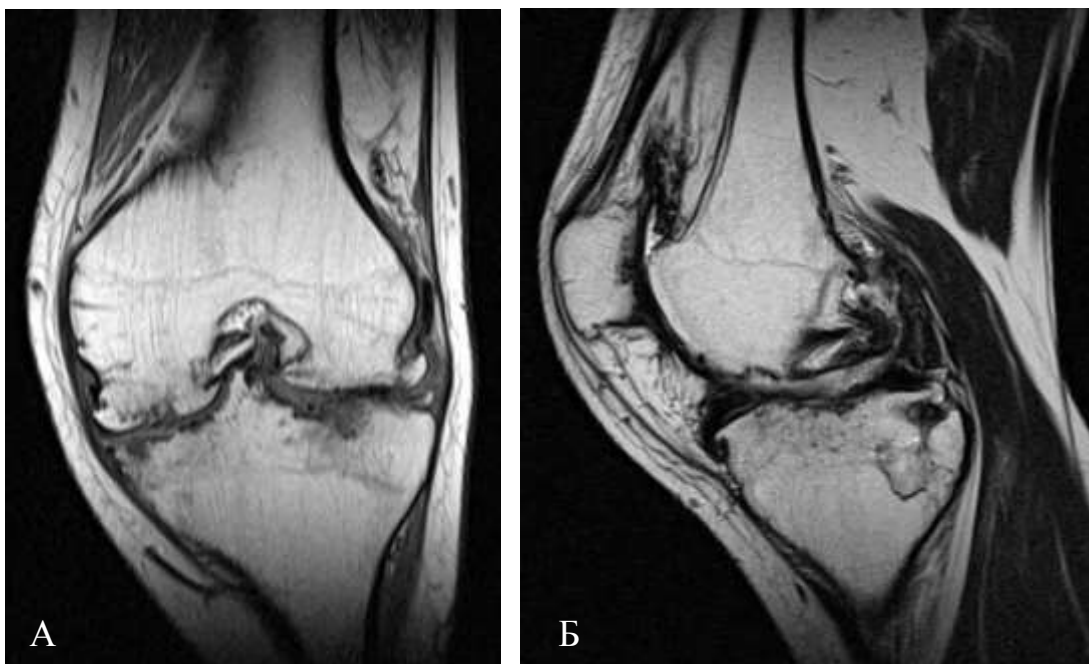


Рисунок 20 – МРТ коленного сустава А – в коронарной проекции в режиме T1-ВИ, Б – в сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ

Данный клинический пример демонстрирует умеренную корреляцию между клиническими и рентгенологическими данными, и сильную корреляцию между клиническими и МР-симптомами у пациента из 1 группы с ГА. Таким образом, у пациентов с выраженной гемофилической артропатией клинические симптомы обусловлены как костными, так и мягкоткаными изменениями. Для диагностики состояния суставов возможно использовать рентгенографию, однако МРТ обладает большими возможностями в диагностике состояния суставов.

Проанализировав полученные данные, мы разработали следующий алгоритм применения лучевых методов исследования у 1 группы пациентов с

ГА: при выраженной артропатии (балл при рентгенографии по шкале Petterssona более 8) возможно вести Rn-контроль состояния суставов 1 раз в год, МРТ, как дополнительный способ оценки состояния суставов, достаточно проводить 1 раз в 2 года. При начальных изменениях суставов (с оценкой по шкале Pettersson при рентгенографии менее 7 баллов) мы рекомендуем использование МР-контроля 1 раз в год. Рентгенографию к ежегодному обследованию данных пациентов целесообразно подключать при оценке по шкале Denver при МРТ более 7 баллов.

3.2 Оценка состояния суставов у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

Исследуемые суставы оценивались клинически с помощью балльной оценки по шкале HJHS, с помощью стандартного рентгенологического метода по шкале Pettersson, а так же с помощью МРТ с оценкой тяжести поражения по шкале Denver. Результат оценки по шкале HJHS колебался от 0 до 20, по шкале Pettersson - от 0 до 13, результат оценки по шкале Denver - от 0 до 10.

3.2.1 Результаты клинической оценки состояния суставов

Клинически осмотрены все пациенты 2 группы с ГА (n=13, 100%). Всего исследовано 34 сустава (19 коленных – 55,8%, 8 голеностопных – 23,5%, 5 локтевых – 14,7%, 2 тазобедренных – 5,9%).

По результатам собранного анамнеза и клинического осмотра проводилась оценка функциональных нарушений суставов по шкале HJHS от 0 до 25 (табл. 18). Данная шкала включает оценку следующих параметров - припухлость сустава, крепитацию при движении, длительность поражения сустава, ограничение сгибания и разгибания, наличие мышечной атрофии, боли в суставе, физическая сила сустава, общая оценка функции пораженной конечности.

Таблица 18 – Балльная оценка пораженных суставов по шкале HJHS

| Балл по шкале HJHS | Количество суставов (n) | % |
|--------------------|-------------------------|------|
| 0 | 1 | 2,9 |
| 1-6 | 25 | 73,5 |
| 7-13 | 6 | 17,7 |
| 14-20 | 2 | 5,9 |

Наибольшее количество суставов (n=25; 73,5%) получило оценку в диапазоне от 0 до 6 баллов, за счет наличия боли в суставе, ограничения сгибания и разгибания, а также наличие припухлости мягких тканей в области сустава.

Наиболее выраженные изменения были выявлены у одного пациента в коленном (14 баллов) и голеностопном (16 баллов) суставах в виде выраженной припухлости суставов, наличия мышечной атрофии, а также ограничения сгибания и разгибания суставов в диапазоне от 11 до 20 градусов.

3.2.2 Результаты рентгенографии суставов

Рентгенография суставов выполнена всем пациентам 2 группы с ГА (n=13, 100%). Всего исследовано 34 сустава (19 коленных – 55,8%, 8 голеностопных – 23,5%, 5 локтевых – 14,7%, 2 тазобедренных – 5,9%).

Патологические изменения суставов, выявленные при рентгенографии у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией, представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Изменения суставов, выявленные при рентгенографии у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

| Локализация | К-во суставов с выявленными изменениями | | К-во пациентов с выявленными изменениями | |
|----------------------------|---|------|--|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Остеопороз | | | | |
| Коленный сустав | 9 | 47,5 | 7 | 53,8 |
| Голеностопный сустав | 3 | 37,5 | 3 | 23,1 |
| Локтевой сустав | 2 | 40 | 2 | 15,4 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 14 | 41,2 | 8 | 61,5 |
| Деформация эпифизов | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 5,3 | 1 | 7,6 |

| | | | | |
|--|---|------|---|------|
| Голеностопный сустав | 2 | 25 | 1 | 7,6 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 3 | 8,8 | 1 | 7,6 |
| Повреждение субхондрального слоя | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 5,3 | 1 | 7,6 |
| Голеностопный сустав | 2 | 25 | 1 | 7,6 |
| Локтевой сустав | 1 | 20 | 1 | 7,6 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 4 | 11,8 | 2 | 15,4 |
| Сужение Rn-суставной щели | | | | |
| Коленный сустав | 3 | 15,8 | 3 | 23,1 |
| Голеностопный сустав | 2 | 25 | 2 | 15,4 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 5 | 12,8 | 4 | 30,7 |
| Субхондральные кисты в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | - | - | - | - |
| Голеностопный сустав | 1 | 12,5 | 1 | 7,6 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 1 | 2,9 | 1 | 7,6 |
| Краевые костные эрозии в костях, образующих соответствующий сустав | | | | |
| Коленный сустав | 4 | 21 | 4 | 30,8 |
| Голеностопный сустав | 4 | 50 | 3 | 23,1 |
| Локтевой сустав | 1 | 20 | 1 | 7,6 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 9 | 26,5 | 5 | 38,5 |
| Деформация суставов | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 5,3 | 1 | 7,6 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 1 | 2,9 | 1 | 7,6 |

Данные, представленные в таблице 19, свидетельствуют о том, что основными изменениями, выявленными при рентгенографии у пациентов 2 группы с ГА, были наличие краевых костных эрозий, остеопороз и сужение суставной щели.

Для объективизации выявленных изменений проводилась балльная оценка по шкале Pettersson (таблица 20).

Таблица 20 – Изменения суставов, выявленные при рентгенографии по шкале Pettersson у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

| Количество баллов | Количество суставов (n) | % |
|-------------------|-------------------------|------|
| 0 | 18 | 52,9 |
| 1-3 | 11 | 32,4 |
| 4-7 | 4 | 11,8 |
| 8-13 | 1 | 2,9 |

В преобладающем количестве суставов 52,9% (n=18) не было выявлено изменений по шкале Pettersson. В 11 суставах (32,4%) были выявлены минимальные изменения в виде остеопороза и сужения суставной щели соответствующие градации от 1 до 3 баллов. В 4 суставах (11,8%) определялись так же единичные эрозии и уплощение эпифизов – балл по шкале Pettersson от 4 до 7. В 1 голеностопном суставе (2,9%) так же определялись наличие субхондральных кист и деформация сустава, соответствующие 9 баллам.

3.2.3 Результаты МР-томографии суставов

МРТ выполнена всем пациентам 2 группы с ГА (n=13; 100%). Всего исследовано 34 сустава (19 коленных – 55,8%, 8 голеностопных – 23,5%, 5 локтевых – 14,7%, 2 тазобедренных – 5,9%).

Патологические изменения суставов, выявленные при МРТ, количество пациентов, численность суставов, в которых определялись изменения, представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Изменения суставов, выявленные при МРТ у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

| Симптом | К-во пациентов с выявленными изменениями | | К-во суставов с выявленными изменениями | |
|---|--|------|---|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| | Субхондральные кисты | | | |
| Коленный сустав | 3 | 23 | 4 | 21 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 3 | 23 | 4 | 11,8 |
| Краевые костные эрозии | | | | |
| Коленный сустав | 4 | 30,7 | 4 | 21 |
| Голеностопный сустав | 2 | 15,4 | 3 | 37,5 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Крупные эрозии | 2 | 15,4 | 4 | 11,8 |
| Мелкие субхондральные эрозии | 3 | 23 | 5 | 14,7 |
| Всего | 5 | 38,5 | 7 | 20,6 |
| Внутрисуставная жидкость | | | | |
| Коленный сустав | 10 | 76,9 | 18 | 94,7 |
| Голеностопный сустав | 3 | 13 | 5 | 62,5 |
| Локтевой сустав | 3 | 13 | 3 | 60 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 11 | 84,6 | 26 | 76,4 |
| Количество жидкости в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | 1 | 7,7 | 1 | 5,3 |
| - градация 1 | 10 | 76,9 | 17 | 89,5 |
| - градация 2 | 1 | 7,7 | 1 | 5,3 |
| - градация 3 | - | - | - | - |
| Утолщение синовиальной оболочки | | | | |
| Коленный сустав | 5 | 38,5 | 7 | 36,8 |
| Голеностопный сустав | 2 | 15,4 | 2 | 25 |
| Локтевой сустав | 1 | 7,7 | 1 | 20 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 7 | 53,8 | 10 | 29,4 |
| Локальное утолщение оболочки | - | - | 2 | 20 |
| Диффузное утолщение | - | - | 8 | 80 |
| Толщина синовиальной оболочки в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | 8 | 61,5 | 12 | 63,2 |
| - градация 1 | 5 | 38,5 | 7 | 36,8 |
| - градация 2 | - | - | - | - |

| | | | | |
|--|---|------|----|------|
| - градация 3 | - | - | - | - |
| Отек костного мозга | | | | |
| Коленный сустав | 6 | 46,1 | 9 | 47,4 |
| Голеностопный сустав | 3 | 23 | 3 | 37,5 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Пятнистый отек | 8 | 61,5 | 11 | 91,7 |
| Диффузный отек | 1 | 7,7 | 1 | 8,3 |
| Всего | 7 | 53,8 | 12 | 35,3 |
| Отложения гемосидерина | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 7,7 | 1 | 5,3 |
| Голеностопный сустав | 3 | 23 | 4 | 50 |
| Локтевой сустав | 2 | 15,4 | 2 | 40 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 5 | 38,5 | 7 | 20,6 |
| Истончение суставного хряща | | | | |
| Коленный сустав | 4 | 30,7 | 4 | 21 |
| Голеностопный сустав | 1 | 7,7 | 1 | 12,5 |
| Локтевой сустав | 1 | 7,7 | 1 | 20 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 4 | 30,8 | 6 | 17,6 |
| Дегенерация менисков | | | | |
| Коленный сустав | 7 | 53,8 | 8 | 42,1 |
| Всего | 7 | 53,8 | 8 | 23,5 |
| Дистрофические изменения связочного аппарата | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 7,7 | 1 | 5,3 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 1 | 7,7 | 1 | 2,9 |

Самыми распространенными изменениями у пациентов 2 группы с ГА явились наличие жидкости в полости сустава, отек костного мозга и пролиферация синовиальной оболочки (рисунок 21).

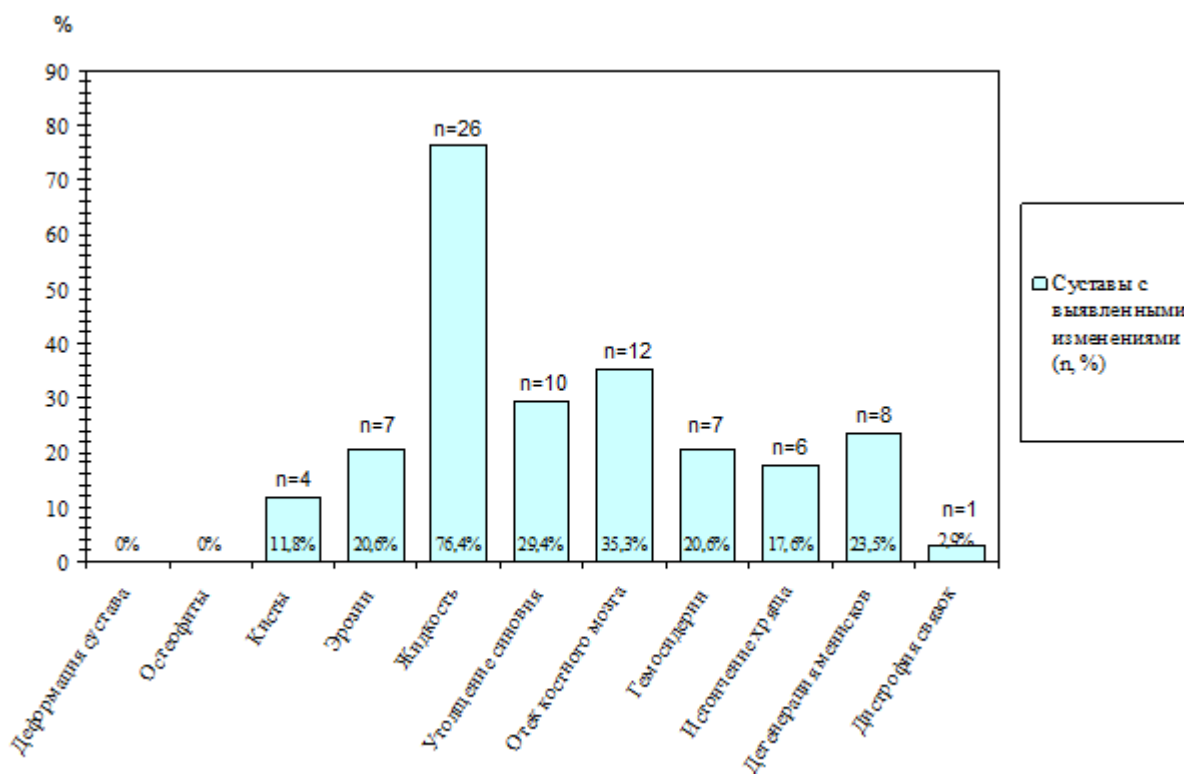


Рисунок 21 – Изменения, выявленные при МРТ суставов у пациентов 2 группы с ГА

Внутрисуставная жидкость локализовалась в коленных (n=18; 94,7%), голеностопных суставах (n=5; 62,5%) и в локтевых суставах (n=3; 60%). Количество жидкости оценивалось по толщине слоя в см.

В коленных суставах жидкость локализовалась в супрапателлярных, ретропателлярных заворотах, собственной полости коленных суставов и ее толщина варьировала от 0,1 см до 1,0 см (медиана 0,2; интерквартильный размах 0,1-0,4).

При оценке количества жидкости в коленных суставах использовалась предложенная ранее градация от 0 до 3. В 89,4% наблюдений (n=17) количество жидкости в суставах было минимальным (градация 1). В 1 наблюдении определялось количество жидкости, соответствующее градации 2 (5,6 %). Максимальное количество жидкости – 10 мм, выявленное у 1 пациента (2,6%) в супрапателлярном завороте, сочеталось с отложениями

гемосидерина. Количества жидкости соответствующего градации 3 у данной группы пациентов не было выявлено.

В голеностопных суставах жидкость располагалась по задней поверхности сустава, в полости сустава, по ходу таранно-пяточного и таранно-ладьевидного суставов (следы жидкости). Толщина слоя жидкости колебалась от 0,1 до 0,5 см (градация 1).

В локтевых суставах жидкость визуализировалась по передней поверхности сустава и собственно в полости сустава с толщиной слоя жидкости от 0,1 до 0,9 см. Максимальное количество жидкости – 0,9 см (градация 2) по передней поверхности сустава выявлено в 1 наблюдении (рисунок 22).



Рисунок 22 – МРТ локтевого сустава в сагиттальной проекции в режиме PDFSat (А), в аксиальной проекции в режиме T2-ВИ (Б). Жидкость по передней и задней поверхности сустава, максимальной толщиной до 0,9 см

Отек костного мозга выявлен в 12 суставах (35,3%) в виде повышения сигнала костного мозга в режимах T2-ВИ и PDFSat. Отек костного мозга определялся в 9 коленных (75%) и 3 голеностопных суставах (25%). Площадь

отека колебалась от 0,2x0,2 см («пятнистый» отек) до сливных участков площадью до 3,0x2,0 см. «Пятнистый» отек костного мозга был выявлен в 11 суставах – 8 коленных суставах и 3 голеностопных суставах – и имел распространенность от локализованных участков в метафизах бедренной и большеберцовой костей в коленных суставах до всей протяженности костей предплюсны, таранной, пяточной костей в голеностопных суставах. Крупный сливной очаг отека костного мозга наблюдался в области метафиза большеберцовой кости в 1 коленном суставе (рисунок 23).

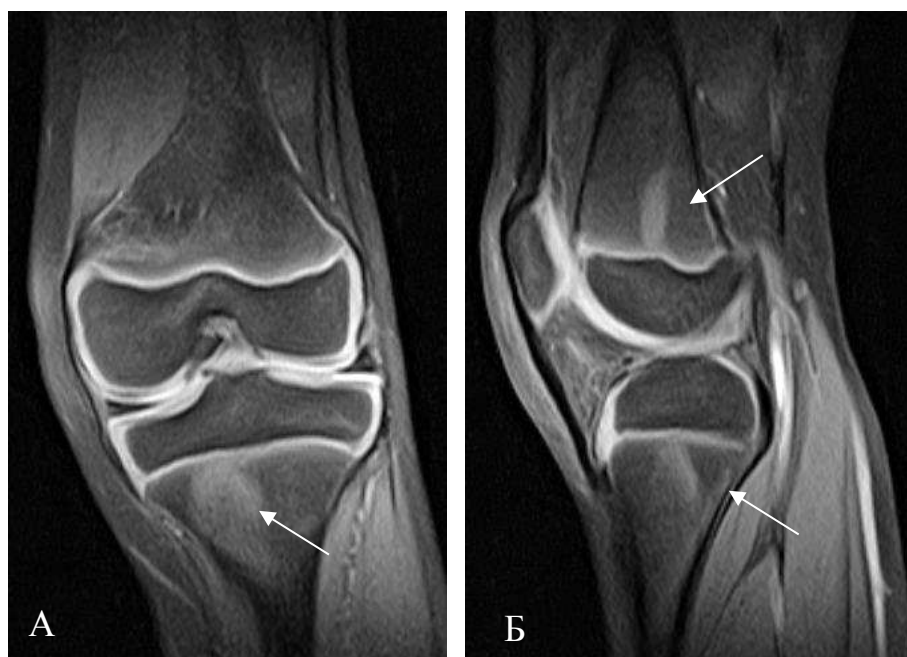


Рисунок 23 – МРТ коленного сустава в коронарной (А) и сагиттальной проекциях (Б) в режиме PDFSat. Пятнистый отек костного мозга метафизов бедренной и большеберцовой костей

Утолщение синовиальной оболочки определялось в 10 суставах (29,4%) – в 7 коленных, в 2 голеностопных и в 1 локтевом суставе. При оценке толщины синовиальной оболочки в коленных суставах использовалась предложенная ранее градация от 0 до 3. Диапазон толщины синовиальной оболочки колебался от 0,1 до 0,8 см (медиана 0,2; интерквартильный размах 0,1-0,4). Проплиферация синовиальной оболочки оценивалась на сагиттальных

и аксиальных срезах в голеностопных и коленных суставах, на аксиальных срезах в локтевых суставах.

Во всех коленных суставах (n=7) толщина синовиальной оболочки соответствовала градации 1 (от 0,1 до 0,4 см), из них в 5 наблюдениях толщина синовиальной оболочки соответствовала 0,1 см. В голеностопных суставах толщина синовиальной оболочки так же соответствовала градации 1 (рисунок 24).

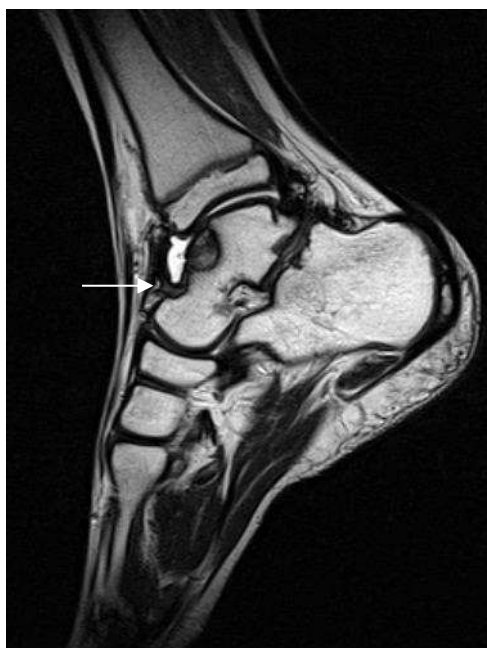


Рисунок 24 – МРТ голеностопного сустава в сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ. На фоне жидкости в передних отделах сустава определяется утолщение синовиальной оболочки до 0,3 см

Максимальная толщина синовия – 0,8 см (градация 2) – выявлена в 1 локтевом суставе. МРТ с внутривенным контрастированием «Магневист» Bayer Schering AG, (Германия) в дозе 0,1 ммоль/кг или 0,2 мл/кг массы тела проводилось при исследовании 3 суставов (8,8%). После контрастирования синовиальная оболочка практически не накапливала контраст.

Дегенерация менисков выявлена в 8 коленных суставах в виде точечного повышения сигнальных характеристик менисков (дегенерация 1 ст.) (n=4;

50%) и линейного повышения сигнала (дегенерация 2 ст.) (n=4; 50%) в режимах T2-ВИ и PDFSat (рисунок 25).



Рисунок 25 – МРТ коленного сустава в коронарной проекции в режиме T1-ВИ. Линейной формы повышение сигнала в области переднего рога латерального мениска.

Отложения гемосидерина выявлены в 7 исследуемых суставах (20,6%) - 1 коленном, 4 голеностопных, 2 локтевых суставах, которые были представлены как мелкоточечными включениями, так и более крупными неоднородными образованиями, включающими фиброзную ткань и жидкостной компонент. Максимальная толщина неоднородных образований достигала 2,5 см (рисунок 26).

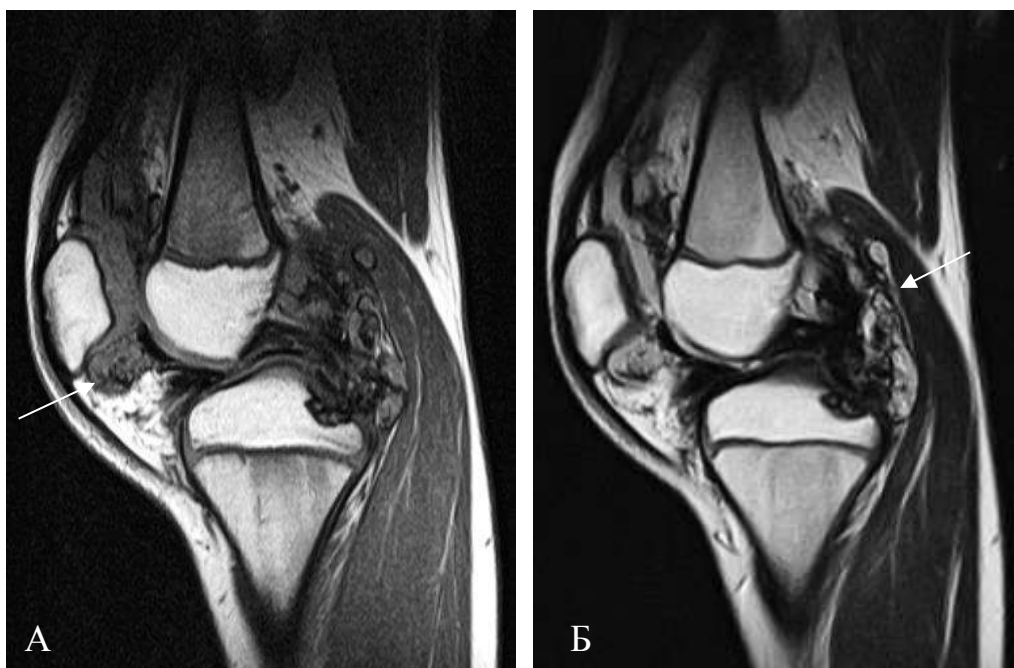


Рисунок 26 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режимах T1-ВИ (А) и T2-ВИ (Б). Массивные отложения гемосидерина в мягких тканях передней и задней поверхностям суставов

Эрозии были выявлены в 8 суставах (23,5%) – 4 коленных и 4 голеностопных суставах. Мелкие субхондральные эрозии (менее 5 мм) в виде неровности суставных поверхностей определялись в 6 суставах (17,6%) – 3 коленных, 3 голеностопных (рисунок 27). Мелкие эрозии межмыщелкового возвышения и межмыщелкового углубления выявлены в 2 суставах (5,9%). Крупные эрозии (более 5 мм) выявлены по боковой и задней поверхностям мыщелков бедренных костей.

В голеностопных суставах (n=2; 5,9%) эрозии визуализировались по передней поверхности эпифиза большеберцовой кости и субхондрально в области суставной поверхности голеностопного сустава; по задней и верхней поверхностям таранной кости, по базальной поверхности таранной кости и по суставной поверхности пяточной кости в области таранно-пяточного сустава, в области sinus tarsi.

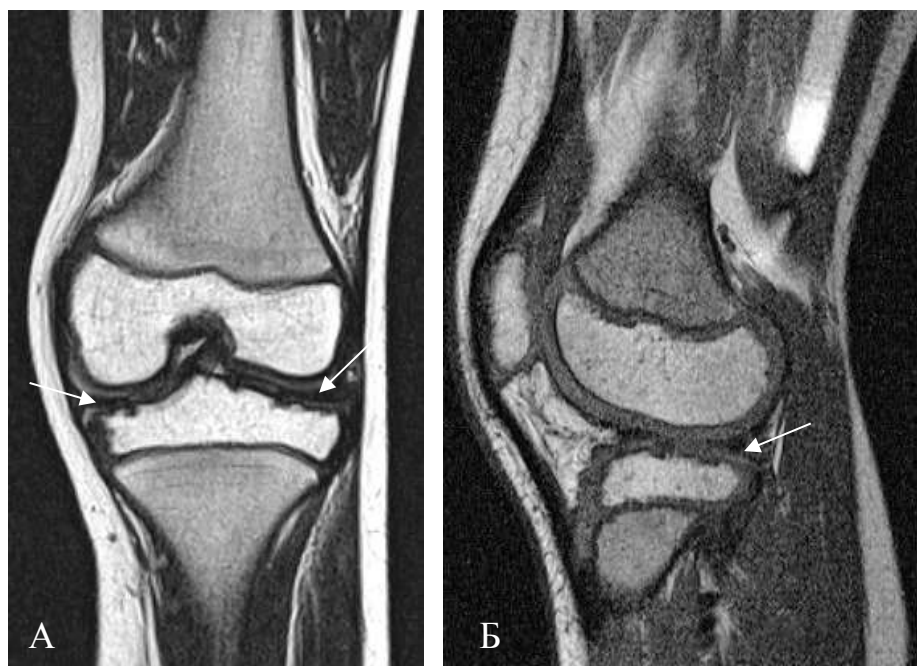


Рисунок 27 – МРТ коленного сустава в коронарной проекции в режиме T2-ВИ (А) и сагиттальной проекции в режиме T1-ВИ (Б). Множественные мелкие субхондральные эрозии большеберцовой кости, межмышцелкового углубления бедренной кости

Дегенерация суставного хряща определялась в 6 суставах (19,6%) – 4 коленных (12,9%), 1 локтевом (3,2%), 1 голеностопном суставе (3,2%), Изменения хряща заключались в его неравномерном истончении и неоднородности сигнала.

Дистрофические изменения связочного аппарата были выявлены в 1 коленном суставе (3,2%) в виде очагового повышения сигнала задней крестообразной связки в T2-ВИ и PDFSat, как начальные признаки мукоидной дегенерации.

Мелкие субхондральные кисты визуализировались в 4 коленных суставах (12,9%), и имели высоко интенсивный периферический ободок в режиме PDFSat и низкоинтенсивные включения гемосидерина (рисунок 28).



Рисунок 28 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме T1ВИ (А), в коронарной проекции в режиме PDFSat (Б). Мелкие кисты в области дистального эпифиза бедренной кости

Патологические изменения суставов, выявленные при МР-исследовании, оценивались по шкале Denver от 0 до 10 (таблица 22).

Таблица 22 – Изменения, выявленные при МРТ по шкале Denver у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

| Балл по Шкале Denver | Количество суставов (n) | % |
|----------------------|-------------------------|------|
| 0 | 5 | 14,7 |
| 1-3 | 10 | 29,4 |
| 4-7 | 7 | 20,6 |
| 8-10 | 12 | 35,3 |

В 12 исследованных суставах (35,3%) определялся балл от 8 до 10 соответствующий наиболее выраженным изменениям в виде повреждения суставного хряща, наличия субхондральных эрозий и кист, отложении гемосидерина. Начальные изменения, соответствующие 1-3 баллам в виде наличия жидкости в полости сустава были выявлены в 10 суставах (29,4%). В 7 суставах (20,6%) определялись наличие единичных эрозий и кист,

отложение гемосидерина, синовиальная пролиферация и жидкость в полости сустава соответствующие градации от 4 до 7 баллов. В 5 суставах изменений выявлено не было.

3.2.4 Интерпретация данных статистической обработки

Корреляция между полученными результатами по шкале HHS, Pettersson и Denver оценивалась с помощью корреляции Спирмена.

Анализ корреляционной зависимости между клиническим статусом, оцениваемым по шкале HHS, и результатами рентгенографии суставов по шкале Pettersson показал слабую корреляцию ($r=0,49$; $p<0,05$) (рисунок 29).

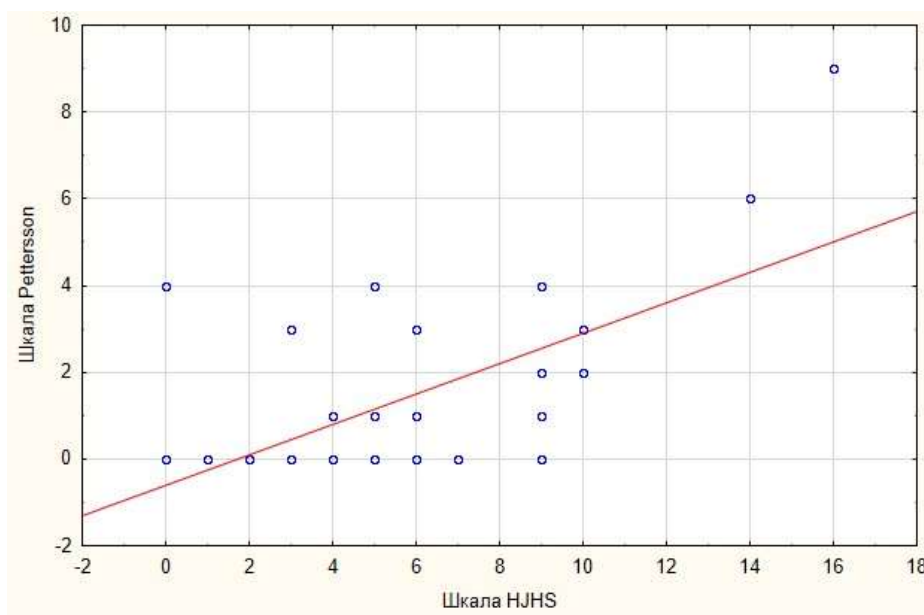


Рисунок 29 – Корреляционная связь между результатами клинического (шкала HHS) и рентгенологического (шкала Pettersson) исследований

Из 34 исследованных суставов в 18 суставах (52,9%) на рентгенограммах изменений выявлено не было, однако лишь в одном из этих суставов (5,6%) не определялись клинические симптомы. В остальных суставах ($n=17$; 50%) балл по клинической шкале оценки HHS колебался от 2 до 9 баллов (рисунок 30).

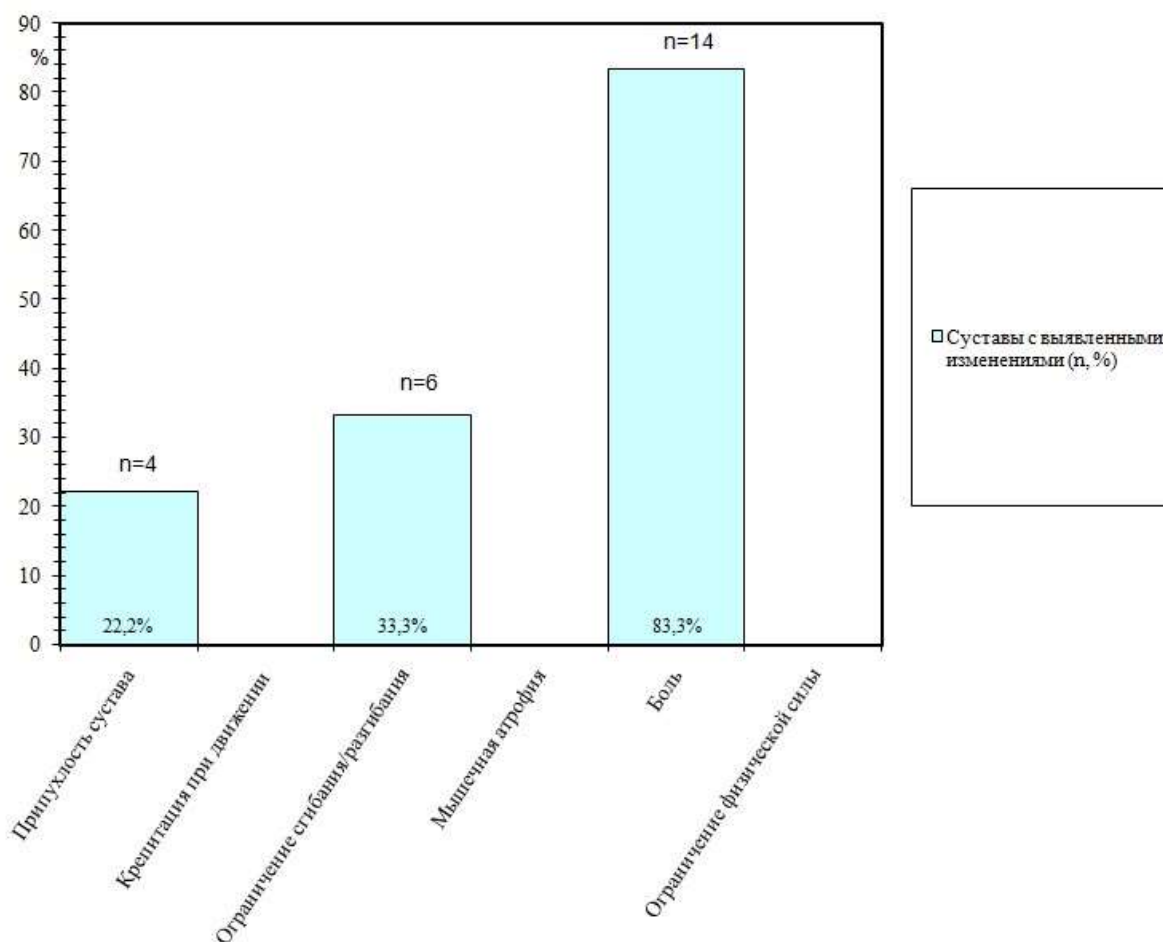


Рисунок 30 – Клинические симптомы, определяемые в суставах при балльной оценке по шкале Pettersson 0

При сравнительном анализе клинического статуса по шкале HJSH и данных МР-исследования по шкале Denver установлена статистически значимая сильная корреляционная связь ($r=0,74$; $p<0,05$) (рисунок 31).

Однако так же наблюдалась умеренная корреляция при сопоставлении клинических данных с мягкоткаными изменениями ($r=0,68$; $p<0,05$), и слабая корреляция с остеохондральным компонентом по шкале Denver ($r=0,46$; $p<0,05$).

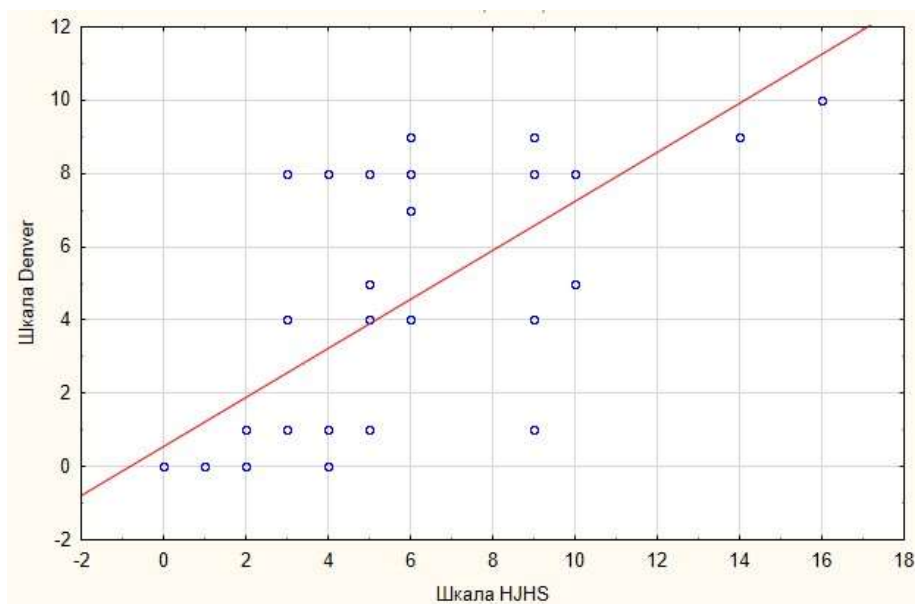


Рисунок 31 – Корреляционная связь между результатами клинического (шкала HJHS) и МР-исследований(шкала Denver)

В 4 суставах (11,85%) определялось несоответствие клинических и МР-данных - клинически определялся балл от 1 до 4, но по данным шкалы Denver не было выявлено изменений. В остальных случаях балл по клинической оценке HJHS сочетался с баллом по шкале Denver.

Необходимо так же отметить, что в исследование нами включались только суставы с наличием клинических проявлений разной степени выраженности. Задачу найти при МРТ изменения в клинически интактных суставах мы перед собой не ставили в связи с трудностями исследования пациентов детского возраста.

При сопоставлении результатов рентгенологического исследования по шкале Pettersson с остеохондральными изменениями, выявленными при МРТ по шкале Denver, определялась слабая корреляционная связь ($r=0,14$; $p<0,05$) за счет обнаружения повреждения суставного хряща, а так же мелких кист, исключительно на МРТ (рисунок 32).

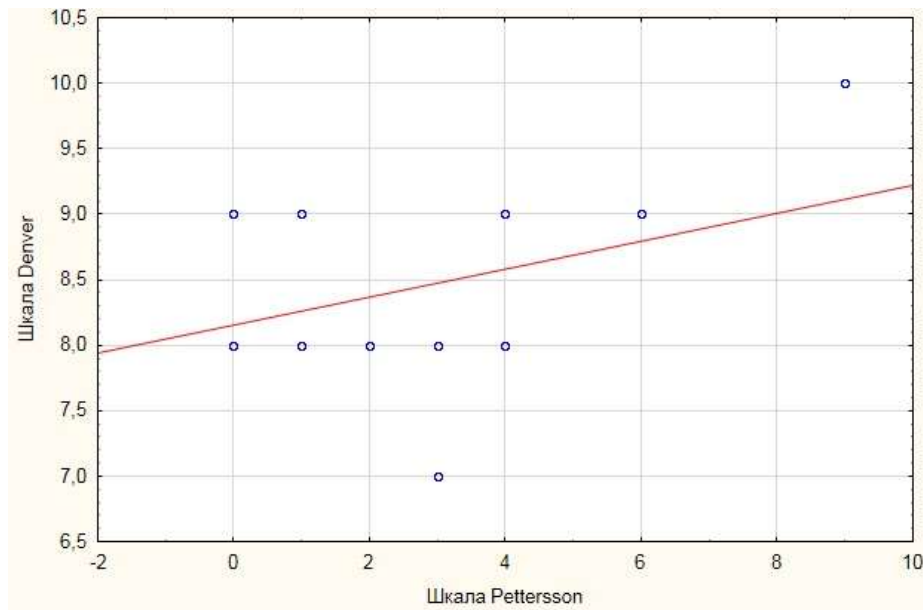


Рисунок 32 – Корреляционная связь между результатами рентгенологического исследования (шкала Pettersson) и остеохондральными изменениями выявленными при МРТ (шкала Denver)

В 15 суставах (44,1%), в которых по результатам рентгенологического исследования не было выявлено изменений, (балл по шкале Pettersson 0), по данным МРТ по шкале Denver определялся балл от 1 до 9, за счет выявления утолщения синовиальной оболочки, внутрисуставного выпота, наличия мелких кист и повреждения суставного хряща.

На рисунке 33 представлены МР- симптомы, выявленные в суставах, в которых не определялись изменения при рутинной рентгенографии.

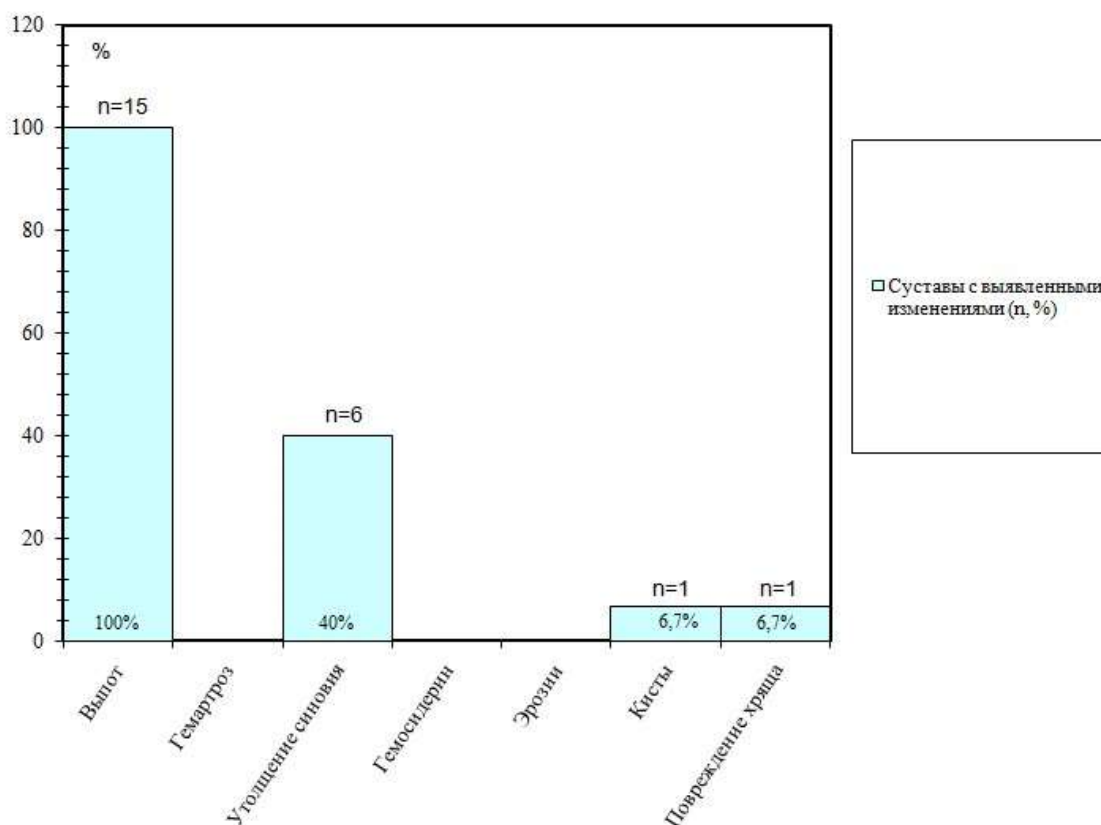


Рисунок 33 – МР-симптомы, определяемые в суставах при балльной оценке по шкале Pettersson 0

Таким образом, отличительными морфологическими изменениями у пациентов 2 группы с ГА в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8 лет, интерквартильный размах от 6 до 10 лет), стали признаки синовита в виде наличия жидкости в полости сустава (медиана 0,2; интерквартильный размах 0,1-0,4) в сочетании с утолщением синовиальной оболочки (медиана 0,2; интерквартильный размах 0,1-0,4), а так же отек костного мозга. В данной группе пациентов имела место слабая корреляционная связь между функциональным статусом пораженной конечности и состоянием сустава по данным рентгенографии, 52,9% суставов в данной группе не имели никаких патологических изменений по рентгенологическим данным. Так же слабая корреляция была выявлена при сопоставлении результатов рентгенографии и остеохондральными изменениями, обнаруженными при МРТ. При анализе корреляционной зависимости клинических изменений и МР-картины была

выявлена сильная статически значимая связь. 44,1% суставов имели изменения выявляемые исключительно при МРТ, что показывает ее эффективность в обнаружении ранних признаков гемофилической артропатии. Необходимо отметить, что в 3 суставах при наличии клинических изменений в виде боли на МРТ нарушений выявлено не было, что, доказывает отсутствие морфологических изменений в суставах после единичных гемартрозов.

Клинический пример №2

Пациент Л., 6 лет. С гемофилией типа А, тяжелой формой заболевания. Преимущественно были поражены коленные суставы, правой локтевой и правый голеностопный суставы.

При функциональном исследовании правого локтевого сустава по шкале HJHS было выявлено: боль в суставе – 1 балл, припухлость сустава – 2 балла, ограничение сгибания в суставе на 15 градусов – 2 балла, а так же длительность заболевания составила более 6 месяцев – 1 балл. Общая сумма баллов по данному суставу составила 6 баллов.

При рентгенографии правого локтевого сустава был выявлен лишь умеренный околосуставной остеопороз. По шкале Pettersson – 1 балл (рисунок 34).



Рисунок 34 – Рентгенография правого локтевого сустава в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

На МРТ правого локтевого сустава определялось небольшое количество жидкости по ходу суставной щели. По передней, задней и боковым поверхностям локтевого сустава выявлены локальные участки рецидивирующих кровоизлияний, содержащих различное количество жидкости, метгемоглобина, вкраплений гемосидерина, соединительной ткани. По передней поверхности локтевого сустава на уровне блока и головки плечевой кости - структура (2,6*2,5 см), включающая, жидкость, фиброзно-измененный синовиальный, мелкие вкрапления гемосидерина. По задней поверхности сустава на уровне fossa olecrani – разнородные по интенсивности сигнала включения (1,4*0,6см), также обусловленные наличием жидкости, фиброзной тканью, локализованными скоплениями гемосидерина. Аналогичные структуры выявлены по боковым поверхностям локтевого отростка – большей протяженностью с лучевой стороны (1,1*0,8см), меньшей протяженности и с большим количеством гемосидерина (0,8*0,6см) с локтевой стороны с внедрением отложений гемосидерина на суставную поверхность локтевого отростка. Нарушена целостность

суставного хряща локтевого отростка на протяжении 0,8 см. Оценка по шкале Denver – 9 баллов (рисунок 35).



Рисунок 35 – МРТ правого локтевого сустава А- в сагиттальной проекции в режиме PDFSat, Б – в аксиальной проекции в режиме T2-ВИ

Данный клинический пример демонстрирует слабую корреляцию между клиническими и рентгенологическими данными и выраженную корреляцию между клиническими и МР-симптомами у пациента из 2 группы с ГА. Таким образом, клинические симптомы в виде боли, припухлости и ограничения подвижности сустава ассоциированы с мягкоткаными изменениями, в виде жидкости в полости сустава, утолщения синовиальной оболочки, последствий рецидивирующих кровоизлияний.

Проанализировав полученные данные, нами был разработан следующий алгоритм применения лучевых методов исследования у 2 группы пациентов с ГА: проведение МРТ пораженных суставов один раз год. Рентгенографию к ежегодному обследованию данных пациентов

целесообразно подключать при оценке по шкале Denver при МРТ более 7 баллов.

3.3 МР-изменения, выявленные при повторном исследовании во 2 группе пациентов с гемофилической артропатией

Повторное МР-исследование во 2 группе пациентов с ГА проведено 11 больным, исследовано 32 сустава (17 коленных – 53,1%, 7 голеностопных – 21,9%, 6 локтевых – 18,7%, 2 тазобедренных – 6,3%). Кратность исследований определялась частотой гемартрозов в течение года и тяжестью поражения сустава, выявленной при первичном МР-исследовании. Все исследования суставов проводились вне обострения заболевания (таблица 23).

Таблица 23 – Количество МР-исследований суставов в зависимости от локализации и сроков исследования

| Этапы исследования | Первично исследовано | Повторно исследовано | Повторно через 1 год | Повторно через 2 года | Повторно через 3 года |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Суставы | | | | | |
| Коленные | 19 | 17 | 8 | 7 | 2 |
| Голеностопные | 8 | 7 | 1 | 3 | 3 |
| Локтевые | 5 | 6 | 1 | 3 | 2 |
| Тазобедренные | 2 | 2 | - | 2 | - |
| Всего: | 34 | 32 | 10 | 15 | 7 |

При повторном МРТ нами были выявлены следующие изменения: утолщение синовиальной оболочки, наличие жидкости в полости сустава, отек костного мозга, отложения гемосидерина, краевые костные эрозии, субхондральные кисты, дегенерация суставного хряща, дегенерация менисков в коленных суставах, дистрофические изменения связочного аппарата.

В таблице 24 представлены данные о количестве пациентов, у которых обнаружены данные изменения, и о численности суставов, в которых определялись изменения.

Таблица 24 – Изменения суставов, выявленные при МРТ у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией при повторном исследовании

| Симптом | К-во пациентов с выявленными изменениями | | К-во суставов с выявленными изменениями | |
|---|--|------|---|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Субхондральные кисты | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 9,1 | 1 | 5,9 |
| Голеностопный сустав | 1 | 9,1 | 1 | 14,3 |
| Локтевой сустав | 1 | 9,1 | 1 | 16,7 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 3 | 27,3 | 3 | 9,4 |
| Краевые костные эрозии | | | | |
| Коленный сустав | 2 | 18,2 | 2 | 11,8 |
| Голеностопный сустав | 2 | 18,2 | 3 | 42,9 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Крупные эрозии | 2 | 18,2 | 5 | 15,6 |
| Мелкие субхондральные эрозии | 3 | 27,3 | 3 | 9,4 |
| Всего | 3 | 27,3 | 7 | 12,8 |
| Внутрисуставная жидкость | | | | |
| Коленный сустав | 9 | 81,8 | 17 | 100 |
| Голеностопный сустав | 2 | 18,1 | 2 | 28,6 |
| Локтевой сустав | 3 | 27,3 | 3 | 50 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 10 | | 22 | 68,8 |
| Количество жидкости в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | - | - | - | - |
| - градация 1 | 9 | 81,8 | 17 | 100 |
| - градация 2 | - | - | - | - |
| - градация 3 | - | - | - | - |
| Утолщение синовиальной оболочки | | | | |
| Коленный сустав | 3 | 27,3 | 5 | 29,4 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | 1 | 9,1 | 1 | 16,7 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 4 | 36,4 | 6 | 18,8 |
| Локальное утолщение оболочки | - | - | - | - |
| Диффузное утолщение | 4 | 36,4 | 6 | 18,8 |
| Толщина синовиальной оболочки в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | 6 | 54,5 | 12 | 70,6 |
| - градация 1 | 3 | 27,3 | 5 | 29,4 |

| | | | | |
|--|---|------|----|------|
| - градация 2 | - | - | - | - |
| - градация 3 | - | - | - | - |
| Отек костного мозга | | | | |
| Коленный сустав | 6 | 54,5 | 7 | 41,2 |
| Голеностопный сустав | 2 | 18,2 | 2 | 28,6 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Пятнистый отек | 7 | 63,6 | 9 | 28,1 |
| Диффузный отек | - | - | - | - |
| Всего | 7 | 63,6 | 9 | 28,1 |
| Отложения гемосидерина | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 9,1 | 1 | 5,9 |
| Голеностопный сустав | 3 | 27,3 | 4 | 57,1 |
| Локтевой сустав | 2 | 18,2 | 2 | 33,3 |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 5 | 45,5 | 7 | 21,9 |
| Истончение суставного хряща | | | | |
| Коленный сустав | 2 | 18,1 | 2 | 11,8 |
| Голеностопный сустав | 1 | 9,1 | 2 | 28,6 |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 2 | 18,1 | 4 | 12,5 |
| Дегенерация менисков | | | | |
| Коленный сустав | 6 | 54,5 | 10 | 58,8 |
| Всего | 6 | 54,5 | 10 | 31,5 |
| Дистрофические изменения связочного аппарата | | | | |
| Коленный сустав | 2 | 18,2 | 3 | 17,6 |
| Голеностопный сустав | - | - | - | - |
| Локтевой сустав | - | - | - | - |
| Тазобедренный сустав | - | - | - | - |
| Всего | 2 | 18,2 | 3 | 9,4 |

Жидкость определялась в большинстве исследованных суставов (n=22; 68,8%), локализовалась в коленных (n=17), голеностопных (n=2) и в локтевых суставах (n=3). Локализация жидкости при повторном исследовании, совпадала с первичной локализацией. Максимальное количество жидкости (0,8 см) выявлено у 1 пациента в локтевом суставе, в том же сустава, что и при первичном исследовании.

При оценке количества жидкости в коленных суставах использовалась градация от 0 до 3. Во всех коленных суставах с наличием внутрисуставного выпота (n=17%), количество жидкости было не большим (градация 1).

Дегенерация менисков коленных суставов определялась в 10 суставах (58,8%).

Очаговый *отек костного мозга* обнаружен в 9 суставах (28,1%) - в 7 коленных и 2 голеностопных суставах.

Эрозии были выявлены в 7 суставах (21,8%). Мелкие субхондральные эрозии (менее 0,5 см) определялись среди них в 3 суставах (9,4%). Эрозии межмышцелкового возвышения большеберцовой кости, межмышцелкового углубления бедренной кости, крупные эрозии вне суставной поверхности определялись в 5 суставах (15,6%) - 2 коленных и 3 голеностопных суставах.

Отложения гемосидерина выявлены в 7 исследуемых суставах (21,9%) - в 1 коленном суставе, 4 голеностопных и 2 локтевых суставах.

Утолщение синовия определялось в 6 суставах (18,8%) – в 5 коленных суставах (29,4%), в 1 локтевом суставе (16,7%). Во всех наблюдениях (n=6) утолщение синовиальной оболочки было диффузное. Преобладала минимальная толщина синовиальной оболочки 1 мм соответствующая градации 1 (n=4). Максимальная толщина синовиальной оболочки – 0,7 см, как и при первичном исследовании локализовалась по задней поверхности локтевого сустава (n=1%).

При оценке толщины синовиальной оболочки в коленных суставах использовалась градация от 0 до 3. Среди коленных суставов, в которых имело место утолщения синовия (n=5), во всех наблюдениях толщина синовия соответствовала градации 1. Утолщения синовия соответствующего градациям 2 и 3 у данной группы пациентов выявлено не было.

Признаки синовита в виде сочетания жидкости в полости сустава и пролиферации синовиальной оболочки наблюдалось в 6 суставах (18,8%).

Субхондральные кисты были выявлены в 3 суставах (12,5%) – в 1 коленном суставе, 2 голеностопных и в 1 локтевом суставе.

Дегенерация суставного хряща определялась в 4 суставах (12,5%) – в 2 коленных и 2 голеностопных суставах.

Дистрофические изменения связочного аппарата были выявлены в 3 коленных суставе (17,6%).

3.3.1 Оценка динамических изменений в суставах у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

При повторном МР-исследовании были выявлены, как положительные изменения в сочетании со стабилизацией состояния внутрисуставных структур, так и отрицательные динамические сдвиги. Положительная динамика при повторном исследовании заключалась в уменьшении выраженности отека костного мозга и количества внутрисуставной жидкости. Явления синовита и отек костного мозга являются острой воспалительной реакцией на кровоизлияние в сустав, поэтому снижение частоты кровоизлияний на фоне проводимой терапии приводило к стиханию воспалительных процессов в суставе.

В исследуемых суставах, где *жидкость* определялась первично (n=26), повторно исследовано 25 суставов. При МР-исследовании в динамике в 15 (60%) суставах выявлялась положительная динамика: в 3 суставах жидкость при повторном исследовании не определялась, в 12 суставах количество жидкости уменьшилось. В 10 (40%) суставах жидкость определялась в прежнем объеме. Увеличения количества жидкости в полости сустава зафиксировано не было. Уменьшение толщины слоя жидкости в исследуемых суставах было статистически значимым ($p=0,01$) и составило в среднем 0,1-0,2 см (рисунок 36, 37).



Рисунок 36 – МРТ локтевого сустава в сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T2-ВИ. А, Б – 2010 год, В, Г - 2013 год. При МР-исследовании в динамике определяется уменьшение количества жидкости по передней поверхности сустава, по задней поверхности сустава жидкость практически не определяется

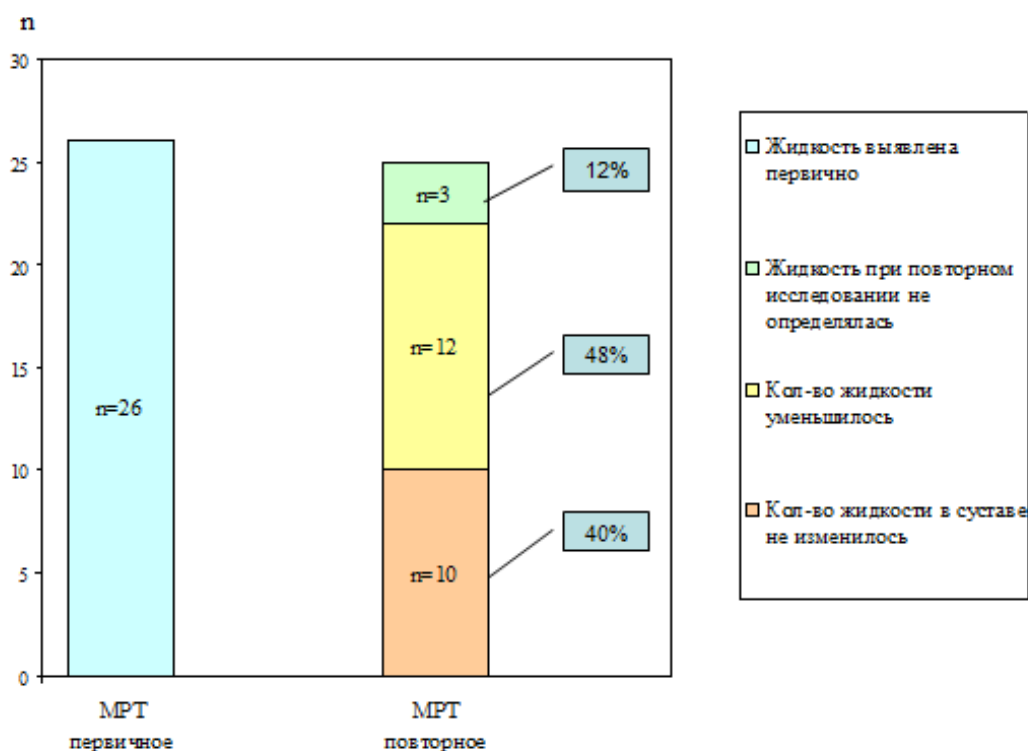


Рисунок 37 – Изменение количества жидкости в полости суставов при повторном МР-исследовании

В суставах, в которых первично определялось *утолщение синовиальной оболочки*, при повторном исследовании существенных изменений выявлено не было. Это имело место как в суставах с толщиной синовиальной оболочки в пределах 0,1–0,4 см (n=5), так и с максимальной толщиной синовия 0,8 см (n=1). Отсутствие динамики толщины синовиальной оболочки в суставах сочеталось с уменьшением количества жидкости в полости сустава. В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного наблюдения с отрицательной динамикой в виде увеличения толщины синовиальной оболочки.

В качестве положительной динамики можно расценивать уменьшение *отека костного мозга* при повторном исследовании. Так, в повторно исследуемых суставах, где первично определялся отек костного мозга (n=14), в 5 суставах (36%) отек отсутствовал, в 8 суставах (57%) определялось уменьшение размеров и интенсивности отека костного мозга. Только в 1

наблюдении (7%) имела место отрицательная динамика в виде увеличения площади отека костного мозга, сочетающаяся с прогрессированием эрозивного процесса (рисунок 38, 39).

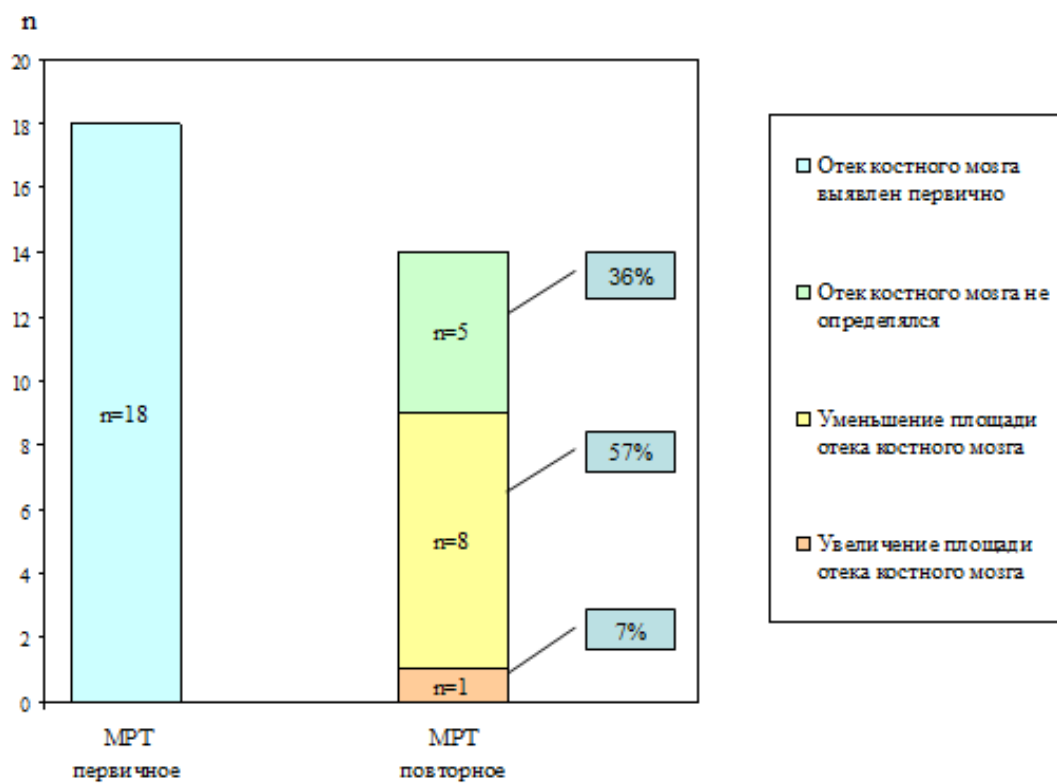


Рисунок 38 – Динамика отека костного мозга при первичном и повторном МР-исследованиях



Рисунок 39 – МРТ голеностопного сустава в сагиттальной проекции в режиме PDFSat. А- 2010 год, Б - 2013 год. Уменьшение признаков отека костного отека костного мозга в области эпифиза большеберцовой, таранной, пяточной костей, костей предплюсны

Изменения суставного хряща не имели существенной динамики при повторном МР-исследовании.

Отложения гемосидерина не имели динамики в объеме и количестве при повторном МР-наблюдении. В крупных неоднородных образованиях, сочетающих гемосидерин, жидкость, фиброзную ткань при повторном МР-исследовании жидкость наблюдалась в минимальном количестве, фиброзная ткань была выражена в большем объеме. Признаков острого кровоизлияния в виде дезоксигемоглобина и метгемоглобина выявлено не было (рисунок 40).

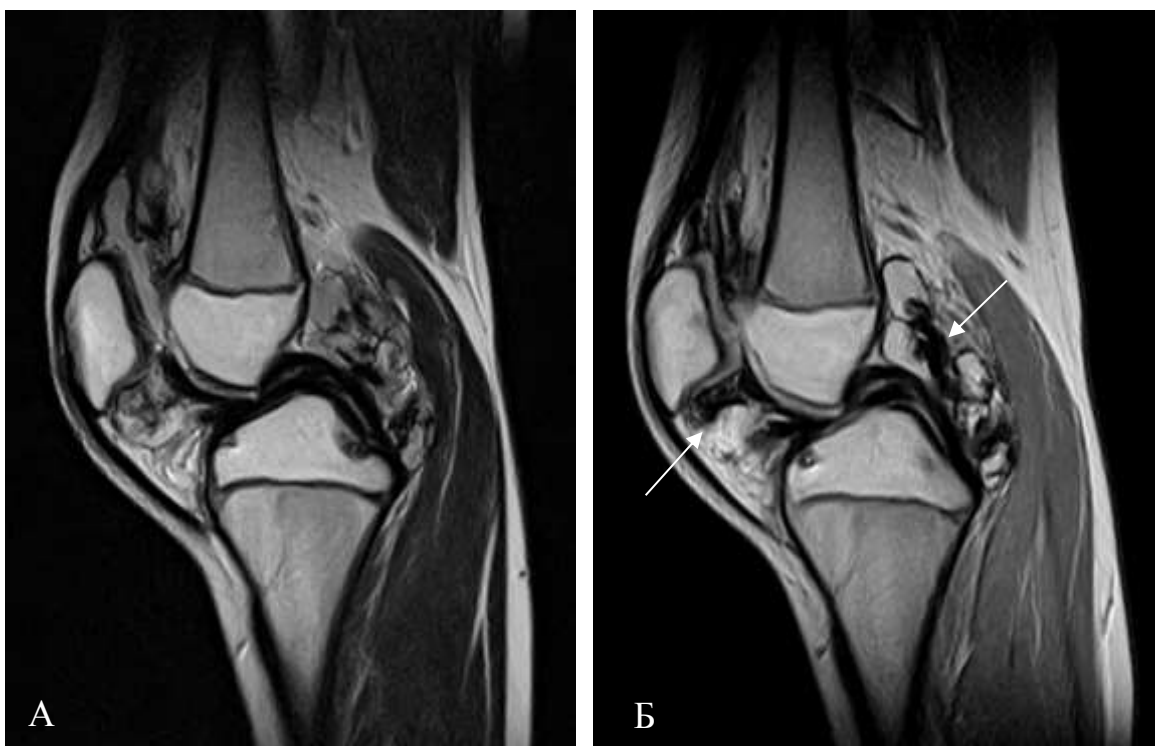


Рисунок 40 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме Т2-ВИ. А – 2012 год, Б – 2013 год. Определяется уменьшение количества жидкости в супрапателлярном завороте, сохраняется утолщение синовия, массивные отложения гемосидерина по передней и задней поверхности сустава

Контрольное исследование суставов с первично выявленными дистрофическими изменениями менисков (n=8) показало отрицательную динамику в виде прогрессирования дегенеративных процессов в 3 суставах (37,5%) – дегенерация 1 степени перешла в дегенерацию 2 степени (рисунок 41). В 2 суставах дегенеративные изменения менисков были впервые выявлены при повторном исследовании. В 5 суставах (62,5%) состояние менисков в динамике существенно не изменилось.



Рисунок 41 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме PDFSat. А- 2010 год, Б - 2012 год. Прогрессирование дегенерации заднего рога медиального мениска - 1 степень дегенерации, перешла в дегенерацию 2 степени

В 2 коленных суставах (11,7%) на контрольных МР-томограммах впервые выявлена *дегенерация крестообразных связок*.

Из 11 исследованных повторно пациентов у 3 больных (27,3%) в 5 суставах – 2 коленных, 2 голеностопных и 1 локтевом – при повторном МР-исследовании определялась отрицательная динамика в виде увеличения протяженности и выраженности эрозивного процесса.

У одного из указанных пациентов выявлена отрицательная динамика в коленном и голеностопном суставах. В коленном суставе в виде увеличения размера эрозий в области межмыщелкового возвышения большеберцовой кости и межмыщелкового углубления бедренной кости; в голеностопном суставе выявлено увеличение эрозии в области дистального эпифиза большеберцовой кости, уплощении эпифиза, выраженное увеличение эрозии в области суставной поверхности таранной кости (рисунок 42).

У второго пациента в коленном суставе выявлено углубление мелких эрозий в области суставных поверхностей бедренной и большеберцовой

костей, а так же появление эрозий вне суставной поверхности в задне-медиальных отделах дистального эпифиза левой бедренной кости.

У третьего пациента выявлена отрицательная динамика в локтевом и голеностопном суставах в виде увеличения размера эрозий локтевого отростка локтевой кости, суставной поверхности таранной кости.



Рисунок 42 – МРТ голеностопного сустава в коронарной и сагиттальной проекциях в режиме T1-ВИ. А, Б – 2011 год, В,Г – 2013 год.
Прогрессирование деструктивных процессов в таранной кости, уплотнение таранной кости и эпифиза большеберцовой кости

В 4 из 5 суставах с отрицательной динамикой первично на МРТ была выявлена дегенерация суставного хряща, в одном суставе отрицательная динамика была связана с погрешностями в графике введения антигемофильных факторов. В суставах с наличием признаков синовита и отсутствием повреждения суставного хряща установлено улучшение при исследовании в динамике.

Расчет коэффициента ассоциации показал статистически значимую связь между первичным повреждением суставного хряща и прогрессированием ГА на фоне применяемой заместительной терапии ($p < 0,001$). Получены данные, что повреждение суставного хряща у пациентов с начальными признаками ГА может с чувствительностью 100% и специфичностью 96,4% использоваться в качестве прогностически неблагоприятного критерия прогрессирования ГА.

В случае обнаружения при МРТ у пациентов 2 группы повреждения суставного хряща (балл по шкале Denver 9-10) рекомендовано проведение контрольных МР-исследований в динамике каждые полгода для своевременной оценки эффективности проводимой терапии, в связи с возможным быстрым развитием отрицательной динамики у пациентов детского возраста.

Таким образом, в нашем исследовании среди повторно исследованных суставов ($n=22$) положительная динамика установлена в 12 суставах (54,5%), прежде всего в виде достоверного уменьшения количества внутрисуставного выпота ($n=11$). Кроме того, к бесспорному положительному аспекту можно отнести и уменьшение числа суставов с признаками отека костного мозга при динамическом наблюдении ($n=8$). Синовиальная оболочка не претерпевала существенных изменений, но и не было зафиксировано ни одного случая увеличения толщины синовия. Стабилизация МР-картины ($n=5$, 22,7%) включала отсутствие динамики толщины синовиальной оболочки, отсутствие изменений суставного хряща и количества гемосидерина. Наряду с положительной динамикой и стабилизацией процесса в 5 суставах (22,7%)

была выявлена и отрицательная динамика в виде увеличения глубины и протяженности эрозивного процесса, прогрессирования дегенеративных изменений менисков и связок, ассоциированная в 4 суставах с деградации суставного хряща, выявленной при первичном исследовании. В одном суставе отрицательная динамика была связана с погрешностями в графике введения антигемофильных факторов.

3.4 Оценка состояния суставов у пациентов группы сравнения с ювенильным идиопатическим артритом

Диагноз ЮИА выставлен пациентам на основании критериев ILAR (Durban,1997, Эдмонтон 2001). Оценка функциональной способности больного проводилась в соответствии с классификацией O.Steinbrocker (1988 г.) от I до IV стадии. Оценка активности заболевания проводилась согласно Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом (2013 г.). Рентгенологическую стадию оценивали по максимально пораженному суставу с использованием критериев O. Steinbrocker (1949 г.) от I до IV стадии.

3.4.1 Результаты клинической и рентгенологической оценки состояния суставов

Функциональная оценка состояния суставов и рентгенологическое исследование выполнено всем пациентам группы сравнения с ЮИА (n=23; 100%). Исследовано 23 коленных сустава.

При оценке активности заболевания 4 (17,4%) пациента находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, низкая степень активности установлена у 9 (39,1%) пациентов, умеренная степень активности выявлена у 10 (43,5%) пациентов.

Функциональная недостаточность 1 и 2 классов по классификации O. Steinbrocker установлена у 12 (52,1%) и 11 (47,8%) пациентов соответственно.

Рентгенологические изменения по классификации O. Steinbrocker первой стадии выявлены у 10 (43,5%) пациентов, второй стадии – у 12 (51,7%) пациентов, третьей стадии - у 1 (4,3%) пациента.

3.4.2 Результаты МР-томографии суставов

МРТ выполнена всем пациентам группы сравнения с ЮИА (n=23; 100%). Исследовано 23 коленных сустава.

Патологические изменения суставов, выявленные при МРТ, количество пациентов, численность суставов, в которых определялись изменения, представлены в таблице 25 и на рисунке 43.

Таблица 25 – Изменения суставов, выявленные при МРТ у пациентов группы сравнения с ювенильным идиопатическим артритом

| Симптом | К-во пациентов с выявленными изменениями | | К-во суставов с выявленными изменениями | |
|---|--|------|---|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Краевые костные эрозии | | | | |
| Коленный сустав | 3 | 13 | 3 | 13 |
| Крупные эрозии | - | - | - | - |
| Мелкие субхондральные эрозии | 3 | 13 | 3 | 13 |
| Внутрисуставная жидкость | | | | |
| Коленный сустав | 23 | 100 | 23 | 100 |
| Количество жидкости в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | - | - | - | - |
| - градация 1 | 13 | 56,5 | 13 | 56,5 |
| - градация 2 | 3 | 13 | 3 | 13 |
| - градация 3 | 7 | 30,4 | 7 | 30,4 |
| Утолщение синовиальной оболочки | | | | |
| Коленный сустав | 14 | 60,9 | 14 | 60,9 |
| Локальное утолщение оболочки | 1 | 4,3 | 1 | 4,3 |
| Диффузное утолщение | 13 | 56,5 | 13 | 56,5 |
| Толщина синовиальной оболочки в коленном суставе | | | | |
| - градация 0 | - | - | - | - |
| - градация 1 | 7 | 50 | 7 | 50 |
| - градация 2 | 3 | 13 | 3 | 21,4 |
| - градация 3 | 4 | 17,4 | 4 | 28,6 |
| Отек костного мозга | | | | |
| Коленный сустав | 6 | 26,1 | 6 | 26,1 |
| Пятнистый отек | 6 | 26,1 | 6 | 26,1 |
| Диффузный отек | - | - | - | - |
| Истончение суставного хряща | | | | |
| Коленный сустав | 5 | 21,7 | 5 | 21,7 |

| Дегенерация менисков | | | | |
|--|---|-----|---|-----|
| Коленный сустав | 1 | 4,3 | 1 | 4,3 |
| Дистрофические изменения связочного аппарата | | | | |
| Коленный сустав | 1 | 4,3 | 1 | 4,3 |

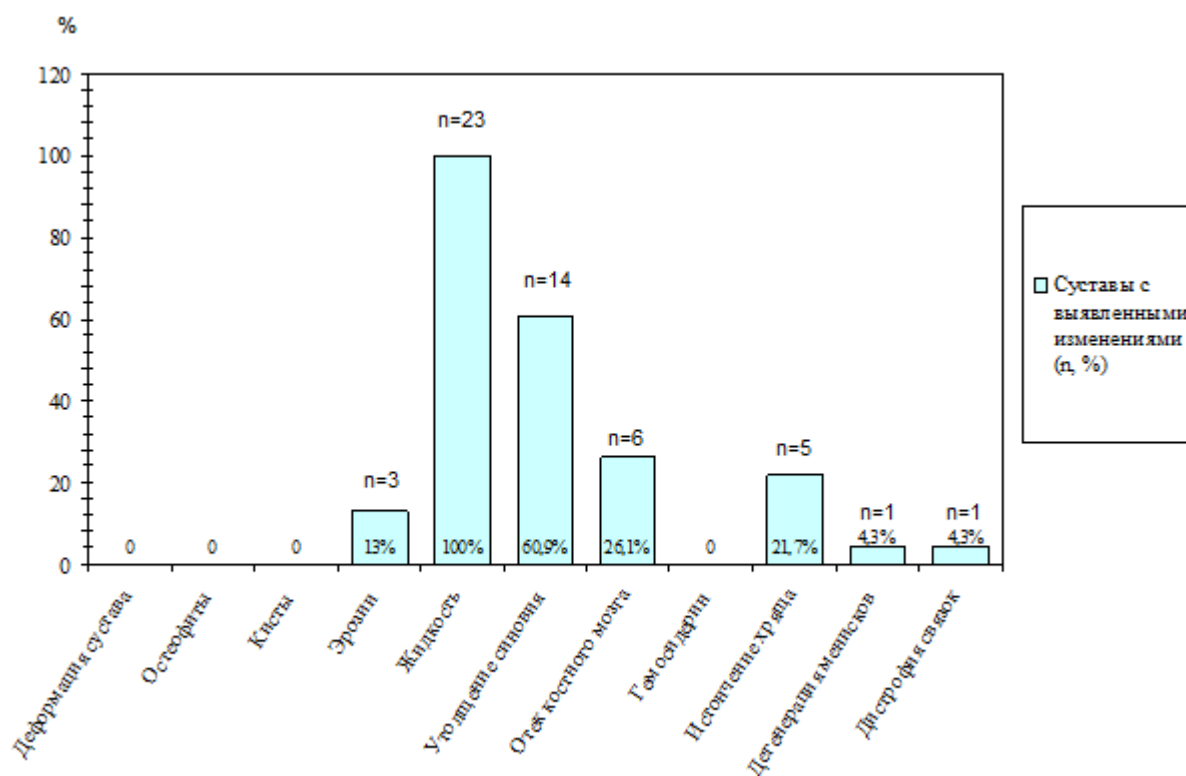


Рисунок 43 – Изменения выявленные при МРТ суставов у пациентов группы сравнения с ЮИА

Как видно из данных, представленных на рисунке 43, преобладающими изменениями было наличие жидкости в полости сустава (n=23; 100%). Преобладала толщина жидкости от 0,1 до 0,6 см соответствующая градации 1 (n=13; 56,5%) (медиана 0,4; интерквартильный размах 0,15-0,95). Толщина жидкости, соответствующая градации 2, выявлена в 3 суставах (13%), градации 3 - в 7 суставах (30,4%). Максимальная толщина жидкости наблюдалась в супрапателлярном завороте коленного сустава (рисунок 44).

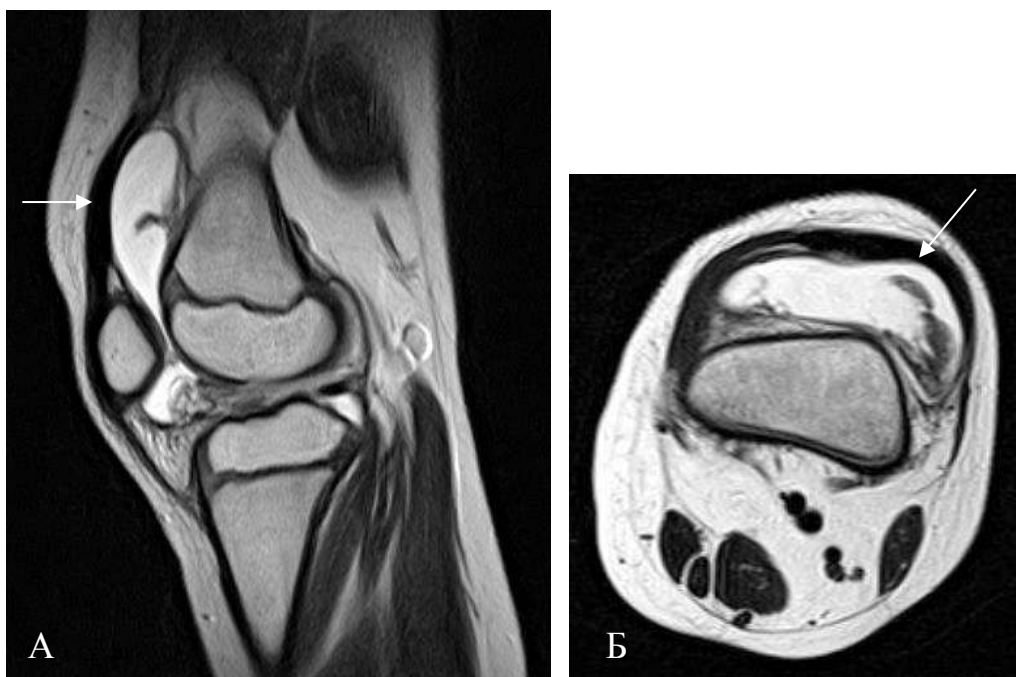


Рисунок 44 – МРТ коленного сустава в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) проекциях в режиме PDFSat. В области супрапателлярного, ретропателлярного заворотов коленного сустава - жидкость (максимальная толщина - до 2,2 см)

Так же в большом количестве суставов была выявлена пролиферация синовиальной оболочки (n=14; 60,9%). Толщина синовия варьировала от 0,1 до 1,1 см (медиана 0,4; квартильный размах 0,23-0,73). В половине наблюдений толщина синовиальной оболочки соответствовала градации 1 - от 0,1 до 0,3 см (n=7; 50%), градация 2 выявлена в 3 суставах (13%), градация 3 выявлена в 4 суставах (17,4%). Локализация утолщенного синовия была следующей: преимущественно в супрапателлярной сумке коленного сустава, реже в области ретропателлярной и инфрапателлярной сумок и паралигаментарно.

В 13 суставах преобладал равномерный тип утолщения синовиальной оболочки, а в 1 коленном суставе утолщение было неравномерным, узловым (рисунок 45).

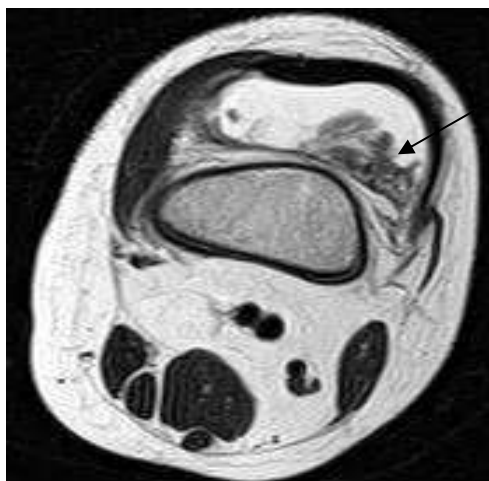


Рисунок 45 – МРТ коленного сустава в аксиальной проекции в режиме T2-ВИ. Неравномерный тип утолщения синовиальной оболочки в супрапателлярной сумке на фоне выпота

При контрастировании у пациентов с ЮИА (n=13; 56,5%) синовиальная оболочка интенсивно контрастировалась, что говорит о высокой васкуляризации синовия у пациентов группы сравнения (рисунок 46).

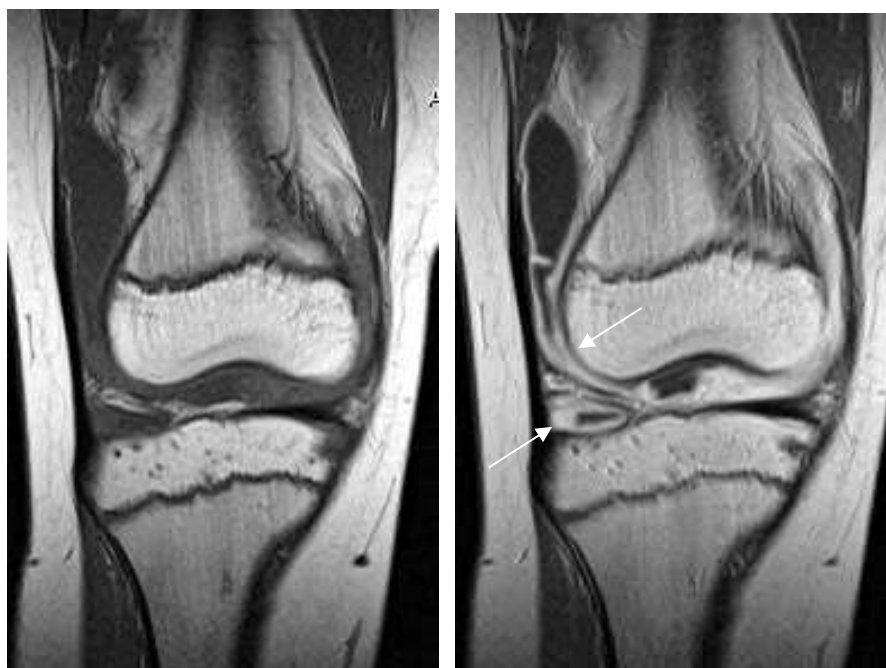


Рисунок 46 – МРТ коленного сустава в коронарной проекции режиме T1-ВИ. А – до контрастирования, Б – после контрастирования. Равномерная распространенная пролиферация синовиальной оболочки (до 0,7 см) в сочетании с внутрисуставным выпотом

Отек костного мозга определялся в 6 коленных суставах (26,1%). В 5 коленных суставах отек костного мозга был очагового характера, в 1 суставе - диффузный отек костного мозга (рисунок 47).



Рисунок 47 – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме PDFSat. Отек костного мозга передних отделов латерального мыщелка бедренной кости

В 3 суставах (13%) у пациентов с ЮИА выявлены *эрозии* суставной поверхности бедренной кости (n=3), латерального мыщелка бедренной кости (n=1), латерального мыщелка большеберцовой кости (n=1) (рисунок 48). В T1-ВИ эрозии имели низкоинтенсивный сигнал, в T2-ВИ и PDFSat высокий или реже низкоинтенсивный сигнал. После контрастного усиления в T1-ВИ содержимое эрозий было изоинтенсивным костному мозгу, реже гипоинтенсивным.



Рисунок 48 – МРТ коленного сустава в коронарной проекции в режиме T1-ВИ (А), в сагиттальной проекции в режиме T2-ВИ (Б). Эрозии боковых поверхностей медиального и латерального мыщелков бедренной кости

Дистрофические изменения менисков и крестообразных связок коленного сустава были представлены в единичных наблюдениях (n=2; 8,7%). В большем количестве суставов имели место изменения суставного хряща (n=5; 21,7%).

Таким образом, преобладающими патологическими изменениями, выявленными у пациентов группы сравнения с ЮИА, явились – наличие жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки. Преобладала толщина жидкости от 0,1 до 0,6 см (n=13; 56,5%) (медиана 0,4; интерквартильный размах 0,15-0,95). Толщина синовиальной оболочки варьировала от 0,1 до 1,1 см (медиана 0,4; квартильный размах 0,23-0,73). В меньшем проценте наблюдений определялись отек костного мозга и краевые костные эрозии.

3.4.3 Результаты сравнения синовита по данным МРТ у пациентов второй группы с ГА и группы сравнения с ЮИА

МРТ выполнено 13 пациентам 2 группы с ГА и 23 пациентам с ЮИА. Сравнительный анализ у пациентов двух групп проводился на примере коленных суставов – 19 коленных суставов в группе с ГА, 23 коленных сустава в группе с ЮИА. При оценке основное внимание уделялось признакам синовита в виде наличия/количества выпота в полости сустава и состояния синовиальной оболочки.

Жидкость в полости сустава выявлена в 18 коленных суставах (94,7%) у пациентов с ГА и в 23 коленных суставах (100%) у пациентов с ЮИА (таблица 26).

Таблица 26 – Количество жидкости в суставах у пациентов с ГА и ЮИА

| Кол-во суставов с жидкостью | Толщина жидкости в суставах (см) | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Отсутствие жидкости | Градация 1 0,1-0,6 | Градация 2 0,7-1,1 | Градация 3 Более 1,1 |
| ГА (n=18; 94,7%) | n=1 (5,3%) | n=17 (94,4%) | n=1 (5,3%) | n=0 |
| ЮИА (n=23; 100%) | n=0 | n=13 (56,5%) | n=3(13%) | n=7 (30,4%) |

Данные таблицы 26 свидетельствуют о том, что у подавляющего числа пациентов обеих групп (ГА n=17; 94,4% и ЮИА n=13; 56,5%) количество жидкости в суставе было минимальным (0,1-0,6), однако имело место достоверное отличие в числе наблюдений в зависимости от количества жидкости. В группе сравнения явно преобладали пациенты с толщиной жидкости больше 1,1 см - 30,4% у пациентов с ЮИА по сравнению с n=0 у

пациентов с ГА. У больных ЮИА максимальная толщина слоя жидкости достигала 3,1 см (n=1), а у больных ГА только 1,0 см (n=1).

Синовиальная оболочка визуализировалась на фоне жидкости и о ее утолщении судили по неровности внутреннего контура слоя жидкости, а также на основании контрастирования (таблица 27).

Таблица 27 – Толщина синовиальной оболочки в суставах у пациентов с ГА и ЮИА

| Кол-во суставов с утолщенным синовием | Толщина синовия в суставах (см) | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Отсутствие визуализации синовия | Градация 1 0,1-0,4 | Градация 2 0,5-0,8 | Градация 3 Более 0,8 |
| ГА (n=7; 36,8%) | n=10 (52,6%) | n=7 (36,8%) | n=0 | n=0 |
| ЮИА (n=14; 60,87%) | n=9 (39,2%) | n=6 (26%) | n=4 (17,4%) | n=4 (17,4%) |

Синовиальная пролиферация у пациентов с ГА определялась в 7 суставах (36,8%), а у пациентов с ЮИА – в 14 коленных суставах (60,87%). Во всех наблюдениях у больных с ГА определялся равномерный тип утолщения синовия. Среди пациентов с ЮИА в 13 суставах преобладал равномерный тип утолщения синовиальной оболочки, а в 1 коленном суставе утолщение синовия было неравномерным, структурами, напоминающими «узлы». Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия у пациентов с ГА определялось в 7 суставах (36,8%), у пациентов с ЮИА в 14 суставах (60,87%).

Анализ состояния синовиальной оболочки показал преобладание степени утолщения синовиальной оболочки у больных ЮИА. Так у пациентов с ГА толщина синовиальной оболочки не превышала 0,4 см, а у пациентов с ЮИА в 8 суставах отмечалась толщина синовия,

соответствующая градации 2 и 3 (34,8%). У данной группы пациентов так же имело место активное контрастирование синовия, что говорит о его высокой васкуляризации.

Малое количество МРТ суставов с применением контрастирования в основной группе с ГА, не позволило с достоверностью обосновывать отличие степени контрастного усиления при двух типах синовитов. Однако даже в имеющихся наблюдениях (n=3) при контрастировании у пациентов с гемофилической артропатией синовиальная оболочка практически не накапливала контраст.

Таким образом, по результатам проведенного сравнения можно говорить о большей выраженности признаков синовита у пациентов с ЮИА, как в виде большего количества жидкости в полости суставов, так и в более выраженной пролиферации синовия. Локализация жидкости и синовиальной пролиферации в полости суставов и данных групп пациентов существенного различия не имела. Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия определялось в большем проценте случаев у пациентов с ЮИА. Активное накопление контрастного вещества у пациентов с ЮИА говорит о большей васкуляризации синовия у данной группы больных.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую проблему гемофилии детского и юношеского возраста представляют рецидивирующие спонтанные гемартрозы, которые приводят к возникновению гемофилической артропатии [3, 6, 12, 23].

Гемофилические артропатии представляют собой вторичное поражение суставов на фоне внутрисуставных кровоизлияний, сопровождающееся повреждением хряща, костной деструкцией, синовиальной гипертрофией, а также повреждением околосуставных мягких тканей [3, 72, 75, 108, 125, 127].

Несмотря на долгую историю изучения патогенетических и клинических аспектов гемофилии, вопросы патогенеза, а также клинико-визуальная оценка гемофилических артропатий остаются обсуждаемыми проблемами [44, 93, 109].

Визуальная картина гемофилических артропатий изучалась с позиций установления тяжести поражения для решения вопроса о показаниях к эндопротезированию, длительное время являвшимся единственным способом лечения данной тяжелой ортопедической патологии [6, 23, 85, 108].

Наиболее эффективным и современным методом лечения гемофилии является заместительная терапия концентратами антигемофильного фактора. Раннее начало профилактической терапии имеет решающее значение для эффективной профилактики артропатии, уменьшая частоту гемартрозов, минимизируя повреждения суставов и повышая возможность сохранения функции суставов. Поэтому успех факторно-заместительной терапии измеряется возможностью сохранить суставы в практически интактном состоянии - без какой-либо значительной патологии [26, 37].

Появление современных способов лечения гемофилии требует использования точных и объективных диагностических методов, которые могут способствовать выяснению пусковых патогенетических моментов в развитии гемофилической артропатии, а также определению начальных

потенциально обратимых изменений и предвестников прогрессирования заболевания [139].

Современные способы лечения гемофилии изменили подход к оценке течения заболевания и поставили новые цели перед лучевой диагностикой, требуя выявления начальных признаков гемофилической артропатии, а также их мониторинга для оценки эффективности и, при необходимости, своевременной корректировки применяемого лечения [31, 50, 83, 139].

Среди существующего широкого спектра методов лучевой диагностики магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора исследования больных гемофилией ввиду того, что, обладая высокой разрешающей способностью в визуализации мягкотканых и костных анатомических структур, а также, не создавая лучевой нагрузки, позволяет осуществлять мониторинг состояния суставов на ранних стадиях заболевания, проводить в динамике исследование пациентов детского возраста [39, 44, 58, 92].

Клиническое значение минимальных изменений, выявленных при МРТ у пациентов с гемофилической артропатией, остается неясным, несмотря на широко представленное в литературе обоснование использования МРТ при диагностике и мониторинге состояния суставов в динамике. Наиболее оптимальным методом оценки состояния суставов у больных гемофилией является комплекс клинических и лучевых методов исследования [97]. Однако нет четкого алгоритма применения лучевых методов исследования, таких как рентгенография и МРТ, у пациентов с гемофилической артропатией.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка роли МРТ в определении состояния суставов у больных гемофилией в свете новых подходов к лечению и профилактике гемофилических артропатий, с помощью объективных шкал оценки, определение того, как данные системы оценки коррелируют друг с другом, а также разработка алгоритма

применения лучевых методов исследования, таких как рентгенография и МРТ.

Для реализации поставленной цели нами было выполнено проспективное нерандомизированное исследование в открытых группах, в котором участвовало 46 пациентов. Основную группу составили 23 человека с ГА, всего было исследовано 57 суставов. Группу сравнения составили 23 человека с ЮИА, исследовано 23 коленных сустава. Всего в двух группах пациентов было исследовано 80 суставов, выполнено 105 рентгенологических исследований и 112 МР-исследований (всего 217 исследований).

Исследование выполнено по единому протоколу, утвержденному в этическом комитете №4121 от 18.05.2015. Согласно протоколу, критерии включения и критерии исключения были разработаны для всех групп пациентов. В анализ диссертационного исследования включены пациенты, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Первый этап нашего исследования включал оценку с помощью клинико-лучевых методов исследования состояния суставов у пациентов основной группы с гемофилической артропатией.

Среди больных ГА было выделено 2 подгруппы, формирование которых определялось возрастом и способами лечения пациентов.

В подгруппу 1 пациентов с ГА было включено 10 больных в возрасте от 17 и до 41 года (медиана 22,5 года, интерквартильный размах от 21 до 30 лет) на момент начала исследования (n=10; 43,5%). Средний возраст появления гемартрозов составил $(3,28 \pm 1,75)$ года (от 11,5 мес. до 12 лет).

Пациенты 1 группы с момента установления диагноза гемофилии и до 2006 г. находились на лечении в режиме «по требованию» криопреципитатом или свежезамороженной плазмой, с 2006 года пациенты данной группы находятся на профилактическом непрерывном лечении концентрированными факторами свертывания VIII, плазменным n=6 (Октанат, Гемофил, Гемоктин)

и рекомбинантным n=4 (Когенэйт) в дозе от 20 до 40 ед. на кг массы тела 3 раза в неделю.

Во 2 группу входили пациенты с ГА в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8 лет, интерквартильный размах от 6 до 10 лет) на момент начала исследования (n=13; 56,5%). Средний возраст появления гемартрозов составил 2,1 года (интерквартильный размах от 1,8 до 2,9 лет).

Пациенты 2 группы с момента верификации диагноза гемофилии находились на непрерывной заместительной профилактической терапии концентрированным фактором свертывания VIII, плазменным n=7 (Октанат, Гемофил, Гемоктин) или рекомбинантным n=6 (Когенэйт), в дозе от 20 до 40 ед. на кг массы тела 3 раза в неделю. Трое из исследованных пациентов имели ингибитор к фактору свертывания VIII.

Всем пациентам в основной группе были проведены клиническая оценка состояния суставов, рентгенография и магнитно-резонансная томография пораженных суставов. Рентгенография суставов выполнялась на рентгенодиагностическом комплексе с подвижной динамической панелью «Apollo DRF» (Италия). МРТ суставов проводилась на аппарате Toshiba ExcelArt Vantage с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (AGV) с четырехканальной системой, амплитуда градиентной системы 30мТ/м, скорость нарастания градиента 50мТ/м/сек. Использовались импульсные последовательности T1-ВИ, T2-ВИ, PDFSat. Все суставы исследовались в коронарных, сагиттальных и аксиальных сечениях. Расстояние между срезами – 2,5-3,5 мм. Все МР-исследования суставов у пациентов с ГА проводились вне обострения, в отдаленные от гемартрозов сроки.

Для стандартизации изменений, выявляемых с помощью клинического и лучевых методов исследования, были использованы различные шкалы оценки, чувствительность которых была уже неоднократно доказана, но также важно определить, как данные системы оценки коррелируют друг с другом.

Для объективной клинической оценки состояния суставов у пациентов 1 группы с ГА использовалась шкала FISH, разработанная группой индийских ученых в 2005 году [32, 64]. Данная шкала была разработана и утверждена для подростков и взрослых с выраженной гемофилической артропатией, которые не имели доступа к профилактической заместительной терапии с момента установки диагноза, то есть до 2007 г. Шкала FISH позволяет оценить функциональные способности пациента, так же может быть использована для оценки нарушения функции сустава с течением времени, в том числе на фоне получаемой терапии. FISH включает в себя оценку восьми параметров, которые были оценены пациентами как наиболее значимые. Каждый вид деятельности оценивается в зависимости от объема помощи, необходимой для его выполнения.

Во 2 группе пациентов с ГА для клинической оценки ранних изменений в суставах использовалась шкала HJHS, разработанная Всемирной федерацией гемофилии в 2007 году для пациентов в возрасте от 4 до 18 лет [51, 62, 133]. HJHS применяется для оценки минимальных изменений в суставах, а также оценки их изменений в динамике на фоне применения профилактической заместительной терапии, поскольку предыдущие шкалы оценки оказались нечувствительны к самым ранним признакам заболевания суставов у маленьких детей.

Для объективизации данных, полученных при рентгенографии у пациентов с ГА использовалась шкала Pettersson [87, 128], разработанная всемирной федерацией гемофилии в 1980-ых годах, включающая оценку следующих параметров - деформация сустава и конгруэнтность суставных поверхностей, наличие остеопороза, расширение эпифизов и состояние субхондральной поверхности, состояние суставной щели, наличие субхондральных кист и эрозий.

Для систематизации описаний МРТ суставов у пациентов с гемофилической артропатией применялась прогрессивная классификация Denver (2000), оценивающая наличие или отсутствие жидкости и

кровоизлияний в суставе, синовиальную пролиферацию, наличие гемосидерина, кист и эрозий, состояние гиалинового хряща [94]. Для более дифференцированного сравнения результатов МРТ с данными клинического и рентгенологического исследований мы разделили шкалу Denver на 2 условные части – мягкотканый компонент, включающий следующие критерии: выпот, гемартроз, синовиальная пролиферация, отложение гемосидерина и остеохондральный компонент, объединяющий наличие эрозий, кист и повреждение суставного хряща.

Картина выраженной гемофилической артропатии широко представлена в классических руководствах по гемофилии и лучевой диагностике [9, 18]. Между тем, в современных литературных источниках продолжается обсуждение проявлений гемофилических артропатий при всех современных лучевых модальностях, включая МРТ [80, 109, 114, 128].

Хорошо известно, что наиболее поражаемыми суставами при гемофилии являются коленные, голеностопные и локтевые суставы. В нашем исследовании чаще наблюдалось поражение коленных суставов (n=36; 63,2%), реже голеностопных (n=10; 17,5%), локтевых (n=7; 12,3%), тазобедренных (n=4; 7%). У 17 больных (30%) имело место поражение обоих одноименных суставов. Таким образом, в обеих группах пациентов чаще наблюдалось поражение суставов нижних конечностей, несущих наибольшую функциональную нагрузку (n=50; 87,7%), реже верхних конечностей (n=7; 12,3%). Полученные нами данные о частоте поражения суставов у исследованных больных полностью соответствовали библиографическим данным [3, 6].

Патогенетические механизмы развития гемофилической артропатии многофакторны - в результате кровоизлияния в сустав развивается воспалительный процесс в синовиальной оболочке и отложение в ней гемосидерина. Затем развивается дегенерация внутрисуставного хряща и замещение его соединительной тканью. Повторные кровоизлияния приводят

к полной деструкции суставного хряща и развитию вторичного деформирующего остеоартрита [3, 112].

Изменения, выявленные в суставах у пациентов 1 группы с ГА, отражали патоморфологические изменения, возникающие в результате рецидивирующих кровоизлияний.

Основными клиническими проявлениями у пациентов 1 группы были затруднения при приседании, ходьбе, подъеме/спуске по лестнице и беге.

При рентгенографии у пациентов 1 группы с ГА были проявления тяжелого остеоартрита в виде деформации суставных поверхностей, сужения суставной щели, наличия кист, эрозий и массивных остеофитов.

При МРТ суставов наиболее распространенными изменениями в суставах у пациентов 1 группы с ГА явились признаки вторичного остеоартрита суставов, в виде подвывихов, деформаций суставных поверхностей (n=10; 58%), выраженных остеофитов (n=15; 65,2%), множественных кист (n=20; 87%) и эрозий (n=21; 91,3%), дегенерации суставного хряща (n=19; 82,6%), дистрофических изменений связок и менисков (n=15; 88,2%), так же определялось наличие жидкости в полости сустава (n=15; 65,2%) и утолщение синовиальной оболочки (n=7; 30,4%), их сочетание как признак синовита выявлено в 7 суставах (30,4%).

Сравнительный анализ установил статистически значимую умеренную корреляционную связь между клиническим статусом суставов по шкале FISH и рентгенологическими данными, оцениваемыми по шкале Pettersson у пациентов 1 группы с ГА ($r=0,54$; $p<0,05$). Подобная зависимость свидетельствует о том, что выраженность нарушений функциональных способностей пациента, обусловленных вторичным остеоартритом, связана не только с костными проявлениями, которые выявляются при рентгенографии, но и с изменениями хряща и окружающих мягких тканей, не определяемыми при помощи данной модальности.

В литературных источниках сравнительная оценка шкалы FISH с лучевыми методами исследования представлена крайне ограниченно.

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований S. Gupta (2015 г.) [67] и P.M. Poonnoose (2016 г.) [51]. В работе S. Gupta в зависимости от локализации указывается различная степень корреляции между данными клинической оценки суставов по шкале FISH и данными рентгенологического исследования. Применительно к голеностопному суставу определялась слабая степень корреляции, применительно к коленному и локтевому суставу была выявлена сильная корреляция.

Вместе с тем, сравнение результатов между клинической картиной, оцененной по шкале FISH и данными МР-исследования по шкале Denver у пациентов 1 группы с ГА, показало сильную корреляционную связь ($r=0,76$; $p<0,05$). Это объясняется прямой взаимосвязью клинической картины с изменениями, выявляемыми при МРТ суставов, как костными – кисты, эрозии, так и мягкотканными - наличие жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки, повреждение суставного хряща и связок.

В исследовании M. Tasbihi (2016 г.) [32] описана отрицательная корреляционная связь между шкалой FISH и данными МРТ, в отличие от наших данных, но автор подчеркивает включение в исследование небольшого количества пациентов с возрастным диапазоном от 11 до 70 лет и указывает на необходимость дополнительного изучения данного вопроса.

Между тем в нашем исследовании наблюдалась умеренная корреляция при сопоставлении клинических данных по шкале FISH с остехондральным компонентом по шкале Denver ($r=0,66$; $p<0,05$), что аналогично результатам сравнения клинических и рентгенологических данных. Такие особенности корреляции показывают, что функциональные нарушения суставов обусловлены не только проявлениями вторичного остеоартрита, но и изменениями мягких тканей. Изолированные мягкотканые изменения в суставах у пациентов 1 группы не наблюдались, поэтому сравнение клинических данных с мягкотканым компонентом по шкале Denver не проводилось.

При сопоставлении результатов рентгенологического исследования по шкале Pettersson с остеохондральными изменениями, выявленными при МРТ по шкале Denver у пациентов 1 группы с ГА, также была выявлена умеренная корреляционная связь ($r=0,6$; $p<0,05$) за счет обнаружения большого количества кист и эрозий, выявленных при выполнении МРТ. Так субхондральные кисты на рентгенограммах были выявлены в 39,6 % суставах, на МРТ в 100%, краевые костные эрозии в 41,6% и 100% соответственно.

Несмотря на умеренную корреляционную связь результатов рентгенологического исследования МРТ, в определенных литературных источниках сохраняются указания на достаточную эффективность рентгенографии, наряду с МРТ, для определения тяжести ГА у взрослых пациентов с выраженной артропатией [51, 69]. Так, W. Forren рекомендует для наблюдения за пациентами с тяжелой артропатией регулярное рентгенологическое исследование основных суставов с интервалом в 5 лет [128]. Сопоставление результатов рентгенологического исследования с мягкоткаными изменениями по шкале Denver не проводилось в связи с невозможностью обнаружения данных изменений при помощи рентгенологического исследования, а также в связи с отсутствием суставов с исключительно изменениями мягких тканей.

В нашем исследовании был разработан следующий алгоритм применения лучевых методов исследования у 1 группы пациентов с ГА: при выраженной артропатии (балл при рентгенографии по шкале Pettersson более 8) возможно вести Rn-контроль состояния суставов 1 раз в год, МРТ как дополнительный способ оценки состояния суставов достаточно проводить 1 раз в 2 года. При небольших изменениях суставов (с оценкой по шкале Pettersson при рентгенографии менее 7 баллов) мы рекомендуем использование МР-контроля 1 раз в год. Рентгенографию к ежегодному обследованию данных пациентов целесообразно подключать при оценке по шкале Denver при МРТ более 7 баллов.

Основной интерес в нашем исследовании представляли пациенты 2 группы с ГА в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8 лет), так как формирование гемофилической артропатии начинается в раннем детском возрасте с развития острого, а затем хронического синовита, разрушения суставного хряща, остеохондральных повреждений.

Раннее начало заместительной терапии при тяжелой гемофилии имеет решающее значение для эффективной профилактики артропатии [26, 31, 93]. Поэтому основная цель ведения этих больных - начать лечение как можно раньше и как можно раньше объективно и точно оценить исходное состояние суставов [29, 68], а также обеспечить контроль течения синовита – количества жидкости и толщины синовиальной оболочки [22, 54].

Основными клиническими проявлениями у пациентов 2 группы с ГА были боль в суставе, ограничение сгибания и разгибания сустава в диапазоне преимущественно от 5 до 10 градусов, а также наличие припухлости сустава.

Ведущими изменениями, выявленными при рентгенографии у пациентов 2 группы с ГА, были наличие краевых костных эрозий (26,5%), сужение суставной щели (12,8%). Однако данные изменения выявлялись в меньшем проценте суставов, чем у пациентов 1 группы - 41,6%, 75% соответственно.

У пациентов 2 группы с ГА наиболее распространенными изменениями, выявленными при МРТ суставов, явились наличие жидкости в полости сустава (76,4%), отек костного мозга (35,3%) и утолщение синовиальной оболочки (29,4%). В 1 группе пациентов с ГА на МРТ жидкость в полости сустава определялась в 90% суставов, отек костного мозга в 90%, пролиферация синовиальной оболочки в 60%, остеофиты, кисты и эрозии в 100%, отложения гемосидерина в 90% суставах, истончение суставного хряща в 100%, дегенерация менисков и связок в 100% суставов.

Такие отличия в изменениях суставов по данным МРТ в двух группах пациентов отчасти можно объяснить разницей возрастных групп, но в большей мере это обусловлено различными терапевтическими подходами. Подтверждение эффективности современных методов лечения в динамике

нуждается в дальнейших исследованиях с помощью регулярных МР-исследований, проводимых 1 раз в год, у пациентов 2 группы по мере их роста в более старшем возрасте.

Анализ корреляционной зависимости между клиническим статусом, оцениваемым по шкале HJHS и результатами рентгенографии суставов по шкале Pettersson у пациентов 2 группы с ГА, показал слабую корреляцию ($r=0,49$; $p<0,05$) за счет наличия клинических проявлений в виде боли и ограничения подвижности в рентгенологически интактных суставах, что согласуется с данными литературных источников [131].

Так 55,8% суставов в пациентов 2 группы с ГА ($n=19$) не имели никаких патологических изменений по рентгенологическим данным, однако лишь в одном из этих суставов (5,6%) не было выявлено клинических проявлений. В остальных 18 суставах балл по клинической шкале HJHS колебался от 2 до 9 баллов за счет наличия боли, припухлости и ограничения подвижности суставов.

Сравнительный анализ установил статистически значимую сильную корреляционную связь между клиническим статусом по шкале HJSH и данными МР-исследования по шкале Denver у пациентов 2 группы с ГА ($r=0,74$; $p<0,05$). В работе Y.Оумак [131] так же указывается на хорошую взаимосвязь данных клинической оценки по шкале HJSH с результатами МРТ. Кроме того, автор указал на отсутствие взаимосвязи между количеством кровоизлияний в сустав с клиническим статусом и результатами МРТ.

В нашем исследовании наблюдалась умеренная корреляция при сопоставлении клинических данных с мягкоткаными изменениями по шкале Denver ($r=0,68$; $p<0,05$) и слабая корреляция с остехондральным компонентом по шкале Denver ($r=0,46$; $p<0,05$).

Однако в 3 суставах (8,8%) при наличии клинических изменений в виде боли, при МРТ нарушений выявлено не было. В исследовании P.M. Poopoose [51] также указывается на невозможность МРТ обнаружить все

ранние изменения суставов при гемофилической артропатии, которые можно выявить при клиническом обследовании. В исследовании I.E. Den Uijl [97], в котором оценка изменений МРТ проводилась по шкале IPSSG, сопоставимой со шкалой Denver, показано отсутствие изменений на МРТ в 42,5% суставов с наличием в анамнезе единичных кровоизлияний, что доказывает их полную обратимость и отсутствие морфологических изменений в суставе после реабсорбирования или эвакуации крови.

При сопоставлении результатов рентгенологического исследования по шкале Pettersson с остеохондральными изменениями, выявленными при МРТ по шкале Denver у пациентов 2 группы с ГА, была выявлена слабая корреляционная связь ($r=0,02$; $p<0,05$), что объясняется обнаружением повреждения суставного хряща и наличия мелких кист исключительно с помощью МРТ.

44,1% суставов имели изменения, выявляемые только на МРТ при отсутствии рентгенологических изменений, что доказывает большую эффективность МРТ в обнаружении ранних признаков гемофилической артропатии. В исследовании I.E. Den Uijl [98] так же показана слабая корреляционная связь между данными МРТ по шкале IPSSG и результатами рентгенографии по шкале Pettersson ($r=0,41$; $p<0,01$).

Для оценки состояния суставов у пациентов 2 группы нами предложен следующий алгоритм: проведение МРТ пораженных суставов один раз год. Рентгенографию к ежегодному обследованию данных пациентов целесообразно подключать при оценке по шкале Denver при МРТ более 7 баллов.

Полученные нами данные при оценке изменений у 2 группы пациентов с ГА частично согласовывались с литературными данными. В исследовании P.M. Roopnoose [51] остеохондральные изменения, выявленные при МРТ по шкале IPSSG, имели хорошую корреляцию с клиническими данными по шкале NJHS и шкалой Pettersson. В нашем же исследовании мы получили обратные результаты - была выявлена слабая корреляционная связь остеохондральных

повреждений МРТ с клинической и рентгенологической системами оценки. Мы получили более выраженную связь клинических изменений по шкале HJHS с мягкоткаными изменениями суставов. Данные противоречия в результатах вероятно связаны с включением в исследование P.M. Poopoose пациентов с более выраженными клиническими изменениями суставов, а также более тяжелой стадией артропатии.

Однако, в данной публикации так же указывается на выраженную связь остеохондральных повреждений по данным МРТ с клиническими и рентгенологическими данными у пациентов с запущенной артропатией. И в свою очередь отмечается связь ранних мягкотканых изменений, выявляемых на МРТ, с клиническими данными по HJHS у пациентов с начальной стадией развития артропатии. Указанные данные согласуются с результатами, полученными нами при сопоставлении клинической, рентгенологической и МР-картин в двух группах пациентов с ГА. Таким образом, для выявления степени поражения суставов и скорости прогрессирования заболевания у пациентов с выраженной ГА наряду с МРТ эффективны как клиническое обследование, так и рентгенография. У пациентов с начальными признаками ГА наиболее ранним и эффективным методом диагностики состояния суставов является МРТ.

Вторым этапом нашей работы стало МР-исследование суставов в динамике у пациентов 2 группы с ГА, которое проводилось на фоне применения современных методов терапии.

Первично исследованы все пациентам 2 группы с ГА (n=13; 100%), исследовано 34 сустава (19 коленных – 55,8%, 8 голеностопных – 23,5%, 5 локтевых – 14,7%, 2 тазобедренных – 5,9%). В зависимости от тяжести поражения суставов, выявленной при первичном исследовании, а так же от частоты гемартрозов, проводилась МРТ в динамике с интервалом в 1-3 года. Повторное МР-исследование было выполнено 11 больным, исследовано 32 сустава (17 коленных – 53,1%, 7 голеностопных – 21,9%, 6 локтевых – 18,7%,

2 тазобедренных – 6,3%). Всего пациентам 2 группы было выполнено 66 МР-исследований. Все МР-исследования суставов проводились вне обострения, в отдаленные от гемартрозов сроки.

Выявленная в динамике МР-картина у пациентов 2 группы с ГА включала как положительные изменения в сочетании со стабилизацией состояния внутрисуставных структур, так и отрицательны динамические сдвиги. Среди повторно исследованных суставов (n=22) положительная динамика установлена в 12 суставах (54,5%), прежде всего в виде достоверного уменьшения количества внутрисуставного выпота (n=11). Кроме того, к бесспорному положительному аспекту можно отнести и уменьшение числа суставов с признаками отека костного мозга при динамическом наблюдении (n=8). Синовиальная оболочка не претерпевала существенных изменений, но и не было зафиксировано ни одного случая увеличения толщины синовия. Явления синовита и отек костного мозга являются острой воспалительной реакцией на кровоизлияние в сустав, поэтому снижение частоты кровоизлияний на фоне проводимой терапии приводит к стиханию воспалительных процессов в суставе. Стабилизация МР-картины (n=5, 22,7%) включала отсутствие динамики толщины синовиальной оболочки, отсутствие изменений суставного хряща и количества гемосидерина.

В литературе широко обсуждается вопрос эффективности, режимов терапии и времени начала профилактической заместительной терапии. В исследовании А. Nijdam [93] показана наибольшая эффективность непрерывной профилактической терапии, начатой в возрасте от 3 до 6 лет, при этом так же подчеркивается, что долгосрочный эффект проводимого лечения больше связан не столько с возрастом начала терапии, сколько с количеством кровоизлияний в сустав до начала профилактики. В работе С. Nagaе [31] и М.J. Manco-Johnson [100] показана эффективность профилактической заместительной терапии как для уменьшения количества

кровоизлияний в сустав, так и для предотвращения развития гемофилической артропатии.

Однако наряду с положительной динамикой и стабилизацией процесса в 5 суставах (22,7%), была выявлена и отрицательная динамика в виде увеличения глубины и протяженности эрозивного процесса, прогрессирования дегенеративных изменений менисков и связок. В 4 из 5 суставах с отрицательной динамикой МР-картины первично была выявлена дегенерация суставного хряща, а в суставах с наличием признаков синовита и отсутствием дегенерации суставного хряща установлено улучшение в динамике. В одном случае выявленная отрицательная динамика была связана с погрешностями в графике введения антигемофильных факторов.

Расчет коэффициента ассоциации показал статистически значимую связь между первичным повреждением суставного хряща и прогрессированием ГА на фоне применяемой заместительной терапии ($p < 0,001$). Получены данные, что повреждение суставного хряща у пациентов с начальными признаками ГА (оценка по шкале Denver менее 7) может с чувствительностью 100% и специфичностью 96,4% использоваться в качестве прогностически не благоприятного критерия прогрессирования при ГА.

Ассоциация отрицательной динамики МР-картины с дегенерацией суставного хряща обсуждается в работе Н. Pergantou [39], наши данные в этом аспекте согласуются с литературным источником.

В случае обнаружения при МРТ у пациентов 2 группы повреждения суставного хряща (балл по шкале Denver 9-10) рекомендовано проведение контрольных МР-исследований в динамике каждые полгода для своевременной оценки эффективности проводимой терапии, в связи с возможным быстрым развитием отрицательной динамики у пациентов детского возраста.

По результатам диссертационной работы был разработан алгоритм применения лучевых методов исследования, таких как рентгенография и

МРТ, для мониторинга состояния суставов у пациентов с различной степенью тяжести гемофилической артропатии (рисунок 49).

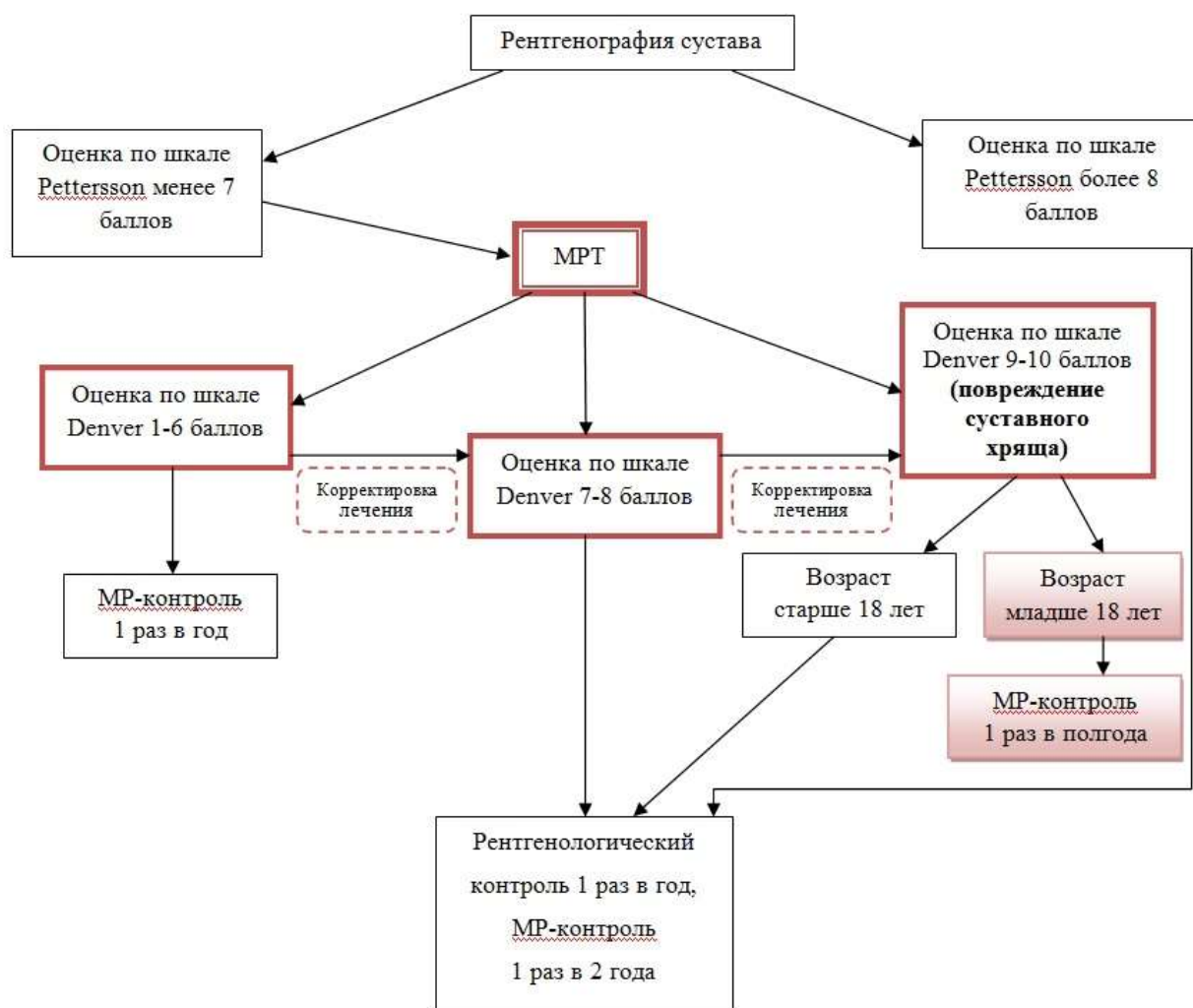


Рисунок 49 – Алгоритм применения лучевых методов исследования для контроля за состоянием суставов у пациентов с ГА

Третьим этапом нашего исследования явилась оценка особенностей синовита коленных суставах у пациентов 2 группы с ГА и ЮИА по данным МРТ.

Пролиферация синовиальной оболочки является пусковым моментом в развитии большого числа заболеваний суставов и основной составляющей синовитов. Наиболее тяжелые проявления синовитов имеют место у больных гемофилией и ревматоидным артритом (РА). Рецидивирующие гемартрозы

ассоциируют с асептическим синовитом. Высокая васкуляризация гипертрофированной синовиальной оболочки у пациентов с ГА создает, в свою очередь, условия для повторных кровоизлияний. В основе патогенеза ЮИА, как и при ГА лежит гипертрофия синовиальной оболочки, вызывающая разрушению хряща и прилежащей костной, что может привести к потере функции и разрушению суставов. Одним из наиболее поражаемых суставов является коленный сустав.

Известно, что вторичный ревматоидный синдром иммунного генеза, описанный в 1969 году З.С. Баркаганом и Л.П. Егоровой, может развиваться у больных гемофилией [6], а отложение гемосидерина может наблюдаться у больных с синовитом ревматической этиологии [110].

Общий патогенетический фактор в виде пролиферирующей синовиальной оболочки, развития эрозивных изменений, тяжести исходов хронических синовитов дает основание для сравнительной оценки различных аспектов гемофилических и ревматических артропатий [40, 47].

В зарубежных публикациях приводятся данные о сравнительной оценке характера синовита при гемофилии и ЮИА, направленные на оценку результатов лечения с помощью радиосиновиоэктомии, обладающей антипролиферативным и противовоспалительным эффектами [89, 118, 121, 122]. РСЭ, используемая первоначально для лечения РА, в последние годы все шире применяется за рубежом для лечения ГА, представляя собой эффективный терапевтический вариант при повторных кровотечениях при гемофилической артропатии у детей, начиная, как правило, с 12 лет и приводя к значительному снижению частоты кровотечений.

Учитывая ассоциацию повторных гемартрозов с асептическим синовитом, наличие ревматоидного синовита у больных ГА, внедрение эффективных методов лечения ГА, целесообразно изучение особенности синовитов при обоих типах поражения суставов.

Для сравнения нами были исследованы 13 пациентов 2 группы с ГА мужского пола, у которых было поражено 19 коленных суставов, всем была

выполнена МРТ. Группой сравнения выступили 23 пациента с ЮИА. Указанные группы были сопоставимы по возрасту. Из 23 пациентов с ЮИА поражение коленных суставов наблюдалось в 100% случаев. Была выполнена МРТ 23 коленных суставов.

При исследовании пациентов с ГА в 4 наблюдениях применялось внутривенное контрастирование «Магневист» Bayer Schering AG (Германия) в дозе 0,2 мл/кг массы тела, в режиме T1-ВИ. Больным ЮИА в 13 наблюдениях выполнялось контрастирование «Омнискан» Amersham Health, (Ирландия) в дозе 0,2 мл/кг массы тела, в режиме T1-ВИ. Ограниченное применение контрастирования при исследовании в группе пациентов с гемофилией связано с нежелательностью любых инвазивных процедур у данной группы пациентов, а также отказом самих пациентов или их представителей (родителей) от выполнения данной манипуляции. Кроме того, в литературе имеются указания на рекомендации об отказе от контрастирования при МРТ у пациентов с гемофилией, в связи с тем, что отложения гемосидерина препятствуют накоплению контраста [52].

Преобладающими изменениями, выявленными при МРТ у пациентов 2 группы с ГА и у пациентов с ЮИА, явились наличие жидкости в полости сустава (n=26; 76,4% и n=23; 100%), утолщение синовиальной оболочки (n=10; 29,4% и n=14; 60,9%) и отек костного мозга (n=12; 35,3% и (n=12; 35,3%).

У подавляющего числа пациентов обеих групп (ГА n=17; 89,5% и ЮИА n=13; 56,5%) количество жидкости в суставе было минимальным (0,1 - 0,4 см). Однако имело место достоверное отличие в числе наблюдений в зависимости от количества жидкости. Нами установлено достоверно значимое преобладание толщины жидкости в суставах у пациентов с ЮИА ($p<0,05$).

У большинства пациентов с ГА синовиальная оболочка не была утолщена (n=12; 63,2%), в то время как у 50% пациентов с ЮИА (n=7) выявлено утолщение синовия от 0,1 до 0,4 мм. Анализ толщины

синовиальной оболочки показал достоверно значимое преобладание степени утолщения синовиальной оболочки у пациентов с ЮИА ($p < 0,01$). При этом надо отметить, что в ряде случаев при утолщении синовиальной оболочки ее визуализация возможна даже без использования контраста на фоне жидкости (в T2-ВИ и в PDFSat) в виде низкоинтенсивных структур или неровности контура жидкости.

В условиях контрастирования синовиальная оболочка у пациентов с ЮИА активно накапливала контраст. Малое количество исследований пациентов с ГА с использованием контрастирования, включенных в исследование, не позволило с достоверностью обосновывать отличие степени контрастного усиления при двух типах синовитов. Однако, даже в имеющихся наблюдениях, при выполнении исследования с контрастированием, у пациентов с гемофилической артропатией синовиальная оболочка практически не накапливала контрастное вещество.

Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия - как признак синовита - определялось в 6 коленных суставах (31,6%) у пациентов с ГА и в 14 коленных суставах (60,9%) у пациентов с ЮИА.

При сопоставлении толщины жидкости и толщины синовиальной оболочки в суставах у пациентов с ГА установлена низкая корреляционная связь ($r = 0,09$; $p < 0,05$), у пациентов с ЮИА напротив выявлена сильная корреляционная связь между данными параметрами ($r = 0,88$; $p < 0,05$).

По результатам проведенного сравнения можно говорить о большей выраженности признаков синовита у пациентов с ЮИА, как в виде большего количества жидкости в полости суставов, так и в виде более выраженной пролиферации синовиальной оболочки. Локализация жидкости и синовиальной пролиферации в полости суставов у данных групп пациентов существенного различия не имела. Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия определялось в большем проценте случаев у пациентов с ЮИА. В группе пациентов с ГА признаки синовита были менее

выражены, а также наличие жидкости в суставе не ассоциируется с утолщением синовия.

ВЫВОДЫ

1. Сопоставление результатов балльной оценки клинической картины и результатов лучевого исследования показало сильную корреляционную связь ($r=0,74-0,76$; $p<0,05$) клинического статуса и данных магнитно-резонансной томографии у пациентов разных возрастных, при слабой ($r=0,49$; $p<0,05$) и умеренной ($r=0,54$; $p<0,05$) корреляции клинических и рентгенологических данных при начальной и выраженной стадии артропатии соответственно.

2. Рентгенологическая картина умеренно коррелирует с остеохондральными изменениями, выявленными при магнитно-резонансной томографии, у пациентов старшей возрастной группы и слабо коррелирует с данными магнитно-резонансной томографии младшей возрастной группы за счет обнаружения повреждения суставного хряща, а также мелких кист и эрозий исключительно по данным магнитно-резонансной томографии.

3. При сопоставлении результатов применения дифференцированной шкалы Denver в оценке магнитно-резонансной томографии с данными клинического статуса состояния суставов у пациентов детского возраста с начальной стадией гемофилической артропатии выявлена умеренная корреляция клинических симптомов в виде боли, припухлости сустава и ограничения подвижности сустава с мягкотканными изменениями ($r=0,68$; $p<0,05$) и слабая корреляция данных симптомов с остеохондральными изменениями ($r=0,46$; $p<0,05$).

4. Результаты МР-мониторинга суставов в динамике у пациентов детского возраста с гемофилической артропатией, находящихся на постоянной заместительной терапии, показали положительная динамику в 54,6% суставов в виде уменьшения количества внутрисуставной жидкости и отека костного мозга; в 22,7% суставов определялась стабильная МР-картина; в 22,7% суставов выявлена отрицательная динамика в виде прогрессирования эрозивного процесса и дегенеративных изменений

менисков и связок, ассоциированных с поражением суставного хряща ($p < 0,001$).

5. Признаки синовита более выражены у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (60,9%), чем у пациентов с гемофилической артропатией (41,2%), однако корреляция мягкотканых изменений в суставах, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, с клиническими данными указывает, что синовит является существенным патогенетическим моментом в развитии гемофилической артропатии.

6. Разработанный лучевой диагностический алгоритм для мониторинга состояния суставов у пациентов с гемофилической артропатией позволяет оптимизировать применение таких методов, как рентгенография и магнитно-резонансной томографии в зависимости от степени тяжести артропатии, способствуя тем самым уменьшению лучевой нагрузки на пациентов, а так же своевременной коррекции лечения при выявлении предикторов прогрессирования артропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление повреждения суставного хряща при магнитно-резонансной томографии у пациентов с начальными признаками гемофилической артропатии следует расценивать, как отрицательный прогностический критерий в течение заболевания, приводящий к быстрому прогрессированию эрозивных изменений.

2. Обнаружение повреждения суставного хряща при магнитно-резонансной томографии у пациентов с начальными признаками гемофилической артропатии, может расцениваться, как основание для коррекции проводимой профилактической заместительной терапии антигемофильными факторами.

3. МР-мониторирование пациентам с повреждением суставного хряща необходимо проводить один раз в полгода, для регулярной оценки состояния внутрисуставных структур, течения эрозивного процесса и эффективности проводимого лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВГА – вирусный гепатит А
- ВГВ – вирусный гепатит В
- ВГС – вирусный гепатит С
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВЭБ – вирус Эпштейна — Барр
- ГА – гемофилическая артропатия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗКС – задняя крестообразная связка
- ИА – ингибиторные антитела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КС – крестообразные связки
- КТ – компьютерная томография
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПВ – протромбиновое время
- ПКС – передняя крестообразная связка
- РА – ревматоидный артрит
- РСЭ – радиосиновиэктомия
- РФ – ревматоидный фактор
- США – Соединенные Штаты Америки
- Т1-ВИ – Т1-взвешенное изображение
- Т2-ВИ – Т2-взвешенное изображение
- ТВ – тромбиновое время
- ТИМП – тканевый ингибитор металлопротеиназ
- УЗД – ультразвуковая диагностика

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭД – эффективная эквивалентная доза

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

FISH – Functional Independence Score in Hemophilia

HJHS – Hemophilia Joint Health Score

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

IPSG – International Prophylaxis Study Group

PDFSat – fat saturation (последовательность для подавления сигнала от жировой ткани)

STIR – shot TR inversion recovery (последовательность для подавления сигнала от жировой ткани с коротким временем T1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е.И. Алексеева Т.М. Бзарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 78–104.
2. Алексеева, Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 78–94.
3. Андреев, Ю.Н. Многоликая гемофилия / Ю.Н. Андреев. – Москва : Ньюдиамед, 2006. – 215 с.
4. Балабанова, Р.М. Ревматоидный артрит / Р.М. Балабанова // Ревматические болезни : руководство для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – Москва : Медицина, 1997. – Гл. 9. – С. 257–294. – (Руководство по внутренним болезням).
5. Баранов, А.А. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева С.И. Валиева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 5–16.
6. Баркаган, Л.З. Нарушение гемостаза у детей / Л.З. Баркаган. – Москва, 1993. – 176 с.
7. Болезни суставов : руководство для врачей / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, И.В. Гайворонский и др. ; под ред. В.И. Мазурова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2008. – 408 с.
8. Брюханов, А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний суставов / А.В. Брюханов, А.Ю. Васильев. – Барнаул, 2001. – 198 с.
9. Брюханов, А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке эффективности лечения гемофилических артропатий : дис. ... канд. мед.наук / А.В. Брюханов. – Барнаул, 1996. – 203 с.
10. Брюханов, А.В. Магнитно-резонансная томография в остеологии / А.В. Брюханов, А.Ю. Васильев. – Москва : Медицина, 2006. – 198 с.

11. Гемофилия: клинический пример и современные подходы к лечению / В.А. Люсов, В.Н. Соболева, Е.О. Таратухин и др. // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 74–79.
12. Гемофилия: современный взгляд на старую болезнь / В.А. Люсов, В.Н. Соболева, Е.О. Таратухин и др. // Хирургия. Приложение к журналу ConsiliumMedicum. – 2008. – № 1. – С. 11–17.
13. Зверев, А.В. Радиосиноэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов / А.В. Зверев, В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 36–41.
14. Кузьмина, Н.Н. Современный взгляд на терминологические и классификационные аспекты ювенильных артритов / Н.Н. Кузьмина, С.О. Салугина, И.П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 4. – С. 86–96.
15. Куликов, А.Ю. Анализ и пути оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с гемофилией / А.Ю. Куликов, И.Ю. Зинчук, М.В. Проценко // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014. – № 1. – С. 20–27.
16. Мазырко, М.А. Сравнительные аспекты лучевой диагностики гемофилических артропатий : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М.А. Мазырко. – Барнаул, 2001. – 25 с.
17. Мамаев, А.Н. Коагулопатии : руководство / А.Н. Мамаев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 260 с.
18. Новикова, Э.З. Рентгенологические изменения при заболеваниях системы крови / Э.З. Новикова. – Москва : Медицина, 1982. – 256 с.
19. Особенности эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией / В.Ю. Зоренко, Т.Ю. Полянская, Е.Е. Карпов и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 44.
20. Оценка эффективности лечения гемофилической артропатий с помощью лучевых методов исследования / Ю.Ф. Романовсков, М.А.

Мазырко, К.П. Федоров, З.С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 3. – С. 13–17.

21. Рентгенография и рентгеновская компьютерная томография в диагностике гемофилических артропатий / Р.И. Рахимжанова, Ж.С. Абдрахманова, Е.Т. Жунусов, А.Б. Сулейменов // Медицинская визуализация. – 2014. – № 6. – С. 98–107.

22. Романовсков, Ю.Ф. Оценка эффективности лечения гемофилических артропатий с помощью лучевых методов исследования : дис. ... канд. мед.наук / Ю.Ф. Романовсков. – Барнаул, 2010. – 200 с.

23. Румянцев, А.Г. Гемофилия в практике врачей различных специальностей : руководство / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев, В.М. Чернов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 132 с.

24. Семенова, О.В. Качество жизни детей и подростков, длительно страдающих ювенильным идиопатическим артритом / О.В. Семенова, С.О. Салугина // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 59–63 .

25. Траудт, А.К. Оценка активности ювенильного идиопатического артрита по данным магнитно-резонансной томографии коленных суставов / А.К. Траудт, В.Д. Завадовская, А.Н. Кайлина // Радиология – практика. – 2015. – № 5. – С. 61–72.

26. Третьякова, О.С. Гемофилия у детей: этиопатогенез, клинические проявления, диагностические подходы / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2012. – Т. 16, № 3–4. – С. 26–35.

27. Ультразвуковые методы диагностики патологии крупных суставов у больных гемофилией / Р.И. Рахимжанова, Ж.С. Абдрахманова, Е.Т. Жунусов и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5, Прил. – С. 101–102.

28. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда [Электронный ресурс] / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, В.В. Вдовин, П.В. Свиринов. – Москва,

2015. – Режим доступа:

<http://nodgo.org/sites/default/files/16.%20Коагулопатии.pdf>

29. Федоров, Д.В. Комплексная лучевая и лабораторная диагностика гемофилических артропатий с идентификацией ранних деструктивно-воспалительных процессов : дис. ... канд. мед.наук / Д.В. Федоров. – Барнаул, 1996. – 171 с.

30. Якунина, Л.Н. Современные принципы лечения детей, больных гемофилией / Л.Н. Якунина, Н.Н. Лаврентьева, Э.В. Агеенкова // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 11–14.

31. A cohort study of the usefulness of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia A / C. Nagee, A. Yamashita, T. Ashikaga et al. // *Int. J. Hematol.* – 2016. – Vol. 104, N 2. – P. 208–215.

32. A comparison between MRI, sonography and Functional Independence Score in Haemophilia methods in diagnosis, evaluation and classification of arthropathy in severe haemophilia A and B / M. Tasbihi, P. Pishdad, S. Haghpanah et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 131–135.

33. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children / M.W. Chan, A. Leckie, F. Xavier et al. // *Haemophilia.* – 2013. – Vol. 19, N 6. – P. e324–e334.

34. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults / C.C. Ligocki, A. Abadeh, K.C. Wang et al. // *Haemophilia.* – 2017 – Vol. 23, N 4. – P. 598–612.

35. Acharya, S.S. Hemophilic joint disease – current perspective and potential future strategies / S.S. Acharya // *Transfus. Apher. Sci.* – 2008. – Vol. 38, N 1. – P. 49–55.

36. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis / D.J. Lovell, N. Ruperto, S. Goodman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 8. – P. 810–820.

37. Aronis-Vournas, S. Prophylactic treatment in children with haemophilia / S. Aronis-Vournas // *Haema*. – 2004. – Vol. 7, Suppl. – P. S93–S95.
38. Assessment of Hemophilic Arthropathy by Ultrasound: Where Do We Stand? / M.N. Di Minno, P. Ambrosino, G. Quintavalle et al. // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2016. – Vol. 42, N 5. – P. 541–549.
39. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children / H. Pergantou, H. Platokouki, G. Matsinos et al. // *Haemophilia*. – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 124–129.
40. Basic radiological assessment of synovial diseases: a pictorial essay / A. Turan, P. Çeltikçi, A. Tufan, M.A. Öztürk // *Eur. J. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 4, N 2. – P. 166–174.
41. Bellegard, L.M. Ultrasound in knee sub-acute hemophilic arthropathy / L.M. Bellegard, E.B. Caetano // *ActaOrtop. Bras.* – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 231–232.
42. Carvajal Alba, J.A. Hemophilic arthropathy / J.A. Alba Carvajal, J. Jose, P.D. Clifford // *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)*. – 2010. – Vol. 39, N 11. – P. 548–550.
43. Chambost, H. Prophylaxis in patients with haemophilia: introduction / H. Chambost // *Haemophilia*. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 1–3.
44. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children / H. Pergantou, G. Matsinos, A. Papadopoulos et al. // *Haemophilia*. – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 241–247.
45. Comparing the Quality of Life of Patients With Hemophilia and Juvenile Idiopathic Arthritis in Which Chronic Arthropathy Is a Common Complication / Y. Oymak, A. Kaygusuz, A. Turedi et al. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2015. – Vol. 37, N 8. – P. 600–604.
46. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia / W. Yu, Q. Lin, A. Guermazi et al. // *Haemophilia*. – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 1090–1096.

47. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia / C. Sierra Aisa, J.F. Lucía Cuesta, A. Rubio Martínez et al. // *Haemophilia*. – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. e51–e57.

48. Constantine, S. Imaging of the haemorrhagic complications of the haemophilias / S. Constantine, J. Buckley, J. Heysen // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 13–21.

49. Contrast-enhanced MRI compared with the physical examination in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis / R. Hemke, M. Maas, M. van Veenendaal et al. // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24, N 2. – P. 327–334.

50. Coppola, A. Prophylaxis in people with haemophilia / A. Coppola, M. Franchini, A. Tagliaferri // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 101, N 4. – P. 674–681.

51. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study / P.M. Poonnoose, P. Hilliard, A.S. Doria et al. // *Haemophilia*. – 2016. – Vol. 22, N 6. P. 925–933.

52. Cross, S. Hemophilic arthropathy: a review of imaging and staging / S. Cross, S. Vaidya, N. Fotiadis // *Semin. Ultrasound. CT MR.* – 2013. – Vol. 34, N 6. – P. 516–524.

53. Daldrup-Link, H.E. MR imaging of pediatric arthritis / H.E. Daldrup-Link, L. Steinbach // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 451–467.

54. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation / A.S. Doria, S.N. Keshava, A. Mohanta et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 204, N 3. – P. W336–W347.

55. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy– basic and applied issues / L.F. van Vulpen, S.C. Mastbergen, F.P. Lafeber, R.E. Schutgens // *Haemophilia*. – 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 521–527.

56. Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature / M.A.

Timmer, M.F. Pisters, P. de Kleijn et al. // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21, N 3. – P. 289–296.

57. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates / A. Nijdam, W. Foppen, P. De Kleijn et al. // *Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 115. – P. 931–938.

58. Doria, A.S. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future / A.S. Doria // *Haemophilia*. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 5. – P. 107–114.

59. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial / M.J. Manco-Johnson, B. Lundin, S. Funk et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 15, N 11. – P. 2115–2124.

60. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group / D.J. Lovell, E.H. Giannini, A. Reiff et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, N 11. – P. 763–769.

61. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency / L.A. Valentino, N. Hakobyan, T. Kazarian et al. // *Haemophilia*. – 2004. – Vol. 10, N 3. – P. 280–287.

62. Fischer, K. Limits of agreement between raters are required for the use of HJHS 2.1 in clinical studies / K. Fischer // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21, N 1. – P. e70–e71.

63. Functional disability in children with hemophilic arthropathy / E. Gurcay, E. Eksioglu, U. Ezer et al. // *Rheumatol. Int.* – 2006. – Vol. 26, N 11. – P. 1031–1035.

64. Functional Independence Score in Hemophiliacs and Factors affecting it / S. Malathi, S. Kalaichelvi, D. Sivanesan et al. // *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 4, N 6E. – P. 2196–2199.

65. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs / B. Lundin, E. Berntorp, H. Pettersson et al. // *ActaRadiol.* – 2007. – Vol. 48, N 5. – P. 520–530.

66. Goddard, N.J. Diagnosis of haemophilic synovitis / N.J. Goddard, H. Mann // *Haemophilia*. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 14–19.
67. Gupta, S. Assessment of Musculoskeletal Function and its Correlation with Radiological Joint Score in Children with Hemophilia A / S. Gupta, K. Garg, J. Singh // *Indian J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 82, N 12. – P. 1101–1106.
68. Haemophilia imaging: a review / J. Maclachlan, A. Gough-Palmer, R. Hargunani et al. // *Skeletal Radiol.* – 2009. – Vol. 38, N 10. – P. 949–957.
69. Hamel, J. Radiological evaluation of chronic hemophilic arthropathy by the Pettersson score: problems in correlation in adult patients / J. Hamel, H. Pohlmann, W. Schramm // *Skeletal Radiol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 32–36.
70. Hay, C.R. Prophylaxis in adults with haemophilia / C.R. Hay // *Haemophilia*. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 10–15.
71. Hayward, K. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis [Electronic resource] / K. Hayward, C.A. Wallace // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, N 1. – URL: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2619>.
72. Hemophilic arthropathy / J.V. Luck, M. Silva, E.C. Rodriguez-Merchan et al. // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2004. – Vol. 12, N 4. – P. 234–245.
73. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: spectrum of radiologic findings / J.S. Park, K.N. Ryu // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183, N 1. – P. 55–61.
74. Hemophilic pseudotumor: radiologic-pathologic correlation / J.M. Stafford, T.T. James, A.M. Allen, L.R. Dixon // *Radiographics*. – 2003. – Vol. 23, N 4. – P. 852–856.
75. Hoots, W.K. Pathogenesis of hemophilic arthropathy / W.K. Hoots // *Semin. Hematol.* – 2006. – Vol. 43, N 1, Suppl. 1. – P. S18–S22.
76. Huang, J.L. New advances in juvenile idiopathic arthritis / J.L. Huang // *Chang Gung Med. J.* – 2012. – Vol. 35, N 1. – P. 1–14.
77. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with

haemophilia A or B despite prophylaxis / M. Olivieri, K. Kurnik, T. Pfluger, C. Bidlingmaier // *Haemophilia*. – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 369–374.

78. Inflammatory focal bone destruction in femoral heads with end-stage haemophilic arthropathy: a study on clinic samples with micro-CT and histological analyses / S. Zhang, C. Lu, J. Ying et al. // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21, N 6. – P. e472–e478.

79. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners et al. // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31, N 2. – P. 390–392.

80. Interobserver reliability of ultrasound assessment of haemophilic arthropathy: radiologist vs. non-radiologist / C. Lisi, G. Di Natali, V. Sala et al. // *Haemophilia*. – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. e211–e214.

81. Is joint effusion on MRI specific for haemophilia? / W. Foppen, I.C. van der Schaaf, T.D. Witkamp, K. Fischer // *Haemophilia*. – 2014. – Vol. 20, N 4. – P. 582–586.

82. Jaganathan, S. Musculoskeletal manifestations of hemophilia: imaging features / S. Jaganathan, S. Gamanagatti, A. Goyal // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2011. – Vol. 40, N 5. – P. 191–197.

83. Jelbert, A. Imaging and staging of haemophilic arthropathy / A. Jelbert, S. Vaidya, N. Fotiadis // *Clin. Radiol.* – 2009. – Vol. 64, N 11. – P. 1119–1128.

84. Joint protection in haemophilia / E.C. Rodriguez-Merchan, V. Jimenez-Yuste, J.A. Aznar et al. // *Haemophilia*. – 2011. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 1–23.

85. Josephson, N. The hemophilias and their clinical management / N. Josephson // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 261–267.

86. Keshava, S.N. Imaging evaluation of hemophilia: musculoskeletal approach / S.N. Keshava, S. Gibikote, A.S. Doria // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol. 41, N 8. – P. 880–893.

87. Kilcoyne, R.F. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings / R.F. Kilcoyne, R. Nuss // *Haemophilia*. – 2003. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 57–63.
88. Knee in early juvenile rheumatoid arthritis: MR imaging findings / V.M. Gylys-Morin, T.B. Graham, J.S. Blebea et al. // *Radiology*. – 2001. – Vol. 220, N 3. – P. 696–706.
89. Knut, L. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis / L. Knut // *World J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 14, N 1. – P. 10–15.
90. Leissingner, C.A. Prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors / C.A. Leissingner // *Haemophilia*. – 2006. – Vol. 12, Suppl. 6. – P. 67–72.
91. Ljung, R. Prophylactic therapy in haemophilia / R. Ljung // *Blood Rev.* – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 267–274.
92. Lobet, S. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas / S. Lobet, C. Hermans, C. Lambert // *J. Blood Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 207–218.
93. Long-term effects of joint bleeding before starting prophylaxis in severe haemophilia / A. Nijdam, W. Foppen, Y.T. van der Schouw et al. // *Haemophilia*. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 852–858.
94. Lundin, B. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy / B. Lundin, H. Pettersson, R. Ljung // *Haemophilia*. – 2004. – Vol. 10, N 4. – P. 383–389.
95. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment / A. Ravelli, A.A. Grom, E.M. Behrens, R.Q. Cron // *Genes. Immun.* – 2012. – Vol. 13, N 4. – P. 289–298.
96. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada / J. Kraft, V. Blanchette, P. Babyn et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, N 12. – P. 2494–2502.

97. Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study / I.E. Den Uijl, A.M. De Schepper, M. Camerlinck et al. // *Haemophilia*. – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 926–930.
98. Magnetic Resonance Imaging of Pediatric Patients / B. Kammer, H. Helmberger, C.M. Keser et al. // *Clinical MR Imaging* / eds. P. Reimer, P.M. Parizel, J.F. Meaney, F.A. Stichnoth. – Berlin : Springer, 2010. – P. 611–762.
99. Management of haemophilic arthropathy / D. Bossard, Y. Carrillon, N. Stieltjes et al. // *Haemophilia*. – 2008. – Vol. 14, Suppl. 4. – P. 11–19.
100. Manco-Johnson, M.J. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project / M.J. Manco-Johnson, J.M. Soucie, J.C. Gill // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, N 17. – P. 2368–2374.
101. Martín-Hervás, C. Imaging of the Hemophilic Joints / C. Martín-Hervás // *Joint Surgery in the Adult Patient with Hemophilia* / ed. E.C. Rodríguez-Merchán. – Springer, 2014. – P. 29–36.
102. Miller, E. Imaging for Early Assessment of Peripheral Joints in Juvenile Idiopathic Arthritis / E. Miller, A. Doria // *Evidence-Based Imaging in Pediatrics* / eds. L.S. Medina, K.E. Applegate, C.C. Blackmore. – New-York : Springer, 2010. – Ch. 16. – P. 219–243.
103. MR findings of synovial disease in children and young adults: Part 1 / H.K. Kim, A.M. Zbojniewicz, A.C. Merrow et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2011. – Vol. 41, N 4. – P. 495–511.
104. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage / R. Nuss, R.F. Kilcoyne, S. Geraghty et al. // *Haemophilia*. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 162–169.
105. MRI of articular cartilage: revisiting current status and future directions / M.P. Recht, D.W. Goodwin, C.S. Winalski, L.M. White // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2005. – Vol. 185, N 4. – P. 899–914.

106. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia-comparison with clinical data / B. Lundin, R. Ljung, H. Pettersson et al. // *Haemophilia*. – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 116–122.

107. MRI Staging of Hemophilic Joints in Comparison with the Radiological Score and the Clinical Dates of Children and Young Adults / R. Jentzsch, H. Lenk, D. Weber, F. Schmidt // 34th Hemophilia Symposium, Hamburg 2003 / eds. I. Scharrer, W. Schramm. – Berlin : Springer, 2005. – P. 64–70.

108. Musculoskeletal complications of haematological disease / S.A. Morais, H.E. du Preez, M.R. Akhtar et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55, N 6. – P. 968–981.

109. Nacca, C.R. Hemophilic Arthropathy / C.R. Nacca, A.P. Harris, J.R. Tuttle // *Orthopedics*. – 2017. – Vol. 40, N 6. – P. e940–e946.

110. Non hemophilic hemosiderotic synovitis of the knee: a case report and review of literature / V. Jayalakshmi, N.P. Chikhale, A. Mishra, S. Cherian // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2014. – Vol. 57, N 3. – P. 473–475.

111. Osteoporosis/osteopenia and hemophilic arthropathy in severe hemophilic patients / A. Naderi, M. Nikvarz, M. Arasteh, M. Shokoohi // *Arch. Iran. Med.* – 2012. – Vol. 15, N 2. – P. 82–84.

112. Pathology of synovitis and hemophilic arthropathy / G. Roosendaal, H.M. van den Berg, F.P. Lafeber, J. Bijlsma // *Orthopade*. – 1999. – Vol. 28, N 4. – P. 323–328.

113. Plyushch, O.P. The national register of patients with inherited coagulopathies in Russia / O.P. Plyushch, N.I. Zozulya // *J. Thomb. Haemost.* – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 2012.

114. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy / W. Kidder, S. Nguyen, J. Larios et al. // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21. – P. 530–537.

115. Poonnoose, P.M. Musculoskeletal outcome in hemophilia: bleeds, joint structure and function, activity, and health-related fitness / P.M. Poonnoose, J. van der Net // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol. 41, N 8. – P. 872–879.

116. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia / M.J. Manco-Johnson, T.C. Abshire, A.D. Shapiro et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 6. – P. 535–544.

117. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH) / P.M. Poonnoose, R. Thomas, S.N. Keshava et al. // *Haemophilia.* – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 620–626.

118. Radiosynovectomy in rheumatic diseases / J.B. Ćwikła, P. Żbikowski, B. Kwiatkowska et al. // *J. Ultrason.* – 2014. – Vol. 14, N 58. – P. 241–251.

119. Rheumatoid and pyrophosphate arthritis synovial fibroblasts induce osteoclastogenesis independently of RANKL, TNF and IL-6 / T.J. Dickerson, E. Suzuki, C. Stanecki et al. // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 39, N 4. – P. 369–376.

120. Rodriguez-Merchan, E.C. Cartilage damage in the haemophilic joints: pathophysiology, diagnosis and management / E.C. Rodriguez-Merchan // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 179–183.

121. Rodriguez-Merchan, E.C. Hemophilic synovitis of the knee: radiosynovectomy or arthroscopic synovectomy? / E.C. Rodriguez-Merchan // *Expert Rev. Hematol.* – 2014. – Vol. 7, N 4. – P. 507–511.

122. Rodriguez-Merchan, E.C. Is radiosynovectomy (RS) effective for joints damaged by haemophilia with articular degeneration in simple radiography (ADSR)? / E.C. Rodriguez-Merchan, H. De La Corte-Rodriguez, V. Jimenez-Yuste // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 875–879.

123. Rodríguez-Merchán, E.C. Management of the Hemophilic Knee / E.C. Rodríguez-Merchán // *Orthopedic Surgery in Patients with Hemophilia* / eds. H.A. Caviglia, L.P. Solimeno. – Milan : Springer, 2008. – P. 145–156.

124. Rodríguez-Merchán, E.C. Musculoskeletal Manifestations of Hemophilia / E.C. Rodríguez-Merchán, H. De la Corte-García // *Joint Surgery in*

the Adult Patient with Hemophilia / ed. E.C. Rodríguez-Merchán. – Springer International Publishing, 2014. – P. 1–12.

125. Rodríguez-Merchán, E.C. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia [Electronic resource] / E.C. Rodríguez-Merchán // *Adv. Prev. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384927>.

126. Roosendaal, G. Joint Damage as a Result of Hemarthrosis / G. Roosendaal, F. Lafeber // *Orthopedic Surgery in Patients with Hemophilia* / eds. H.A. Caviglia, L.P. Solimeno. – Milan : Springer, 2008. – P. 5–11.

127. Roosendaal, G. Pathogenesis of haemophilic arthropathy / G. Roosendaal, F.P. Lafeber // *Haemophilia*. – 2006. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. 117–121.

128. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas / W. Foppen, I. Der Schaaf, F.J. Beek et al. // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1963–1970.

129. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol / K. Zukotynski, J. Jarrin, P.S. Babyn et al. // *Haemophilia*. – 2007. – Vol. 13, N 3. – P. 293–304.

130. *Textbook of Pediatric Rheumatology* / R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley, L. Wedderburn. – 7-th ed. – Saunders, 2015. – 736 p.

131. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy / Y. Oymak, A.T. Yildirim, Y. Yaman et al. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2015. – Vol. 37, N 2. – P. e80–e85.

132. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints / S.N. Keshava, S.V. Gibikote, A. Mohanta et al. // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21, N 3. – P. e210–e222.

133. Using routine Haemophilia Joint Health Score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed / A. Nijdam, M. Bladen, N. Hubert et al. // *Haemophilia*. – 2016. – Vol. 22, N 1. – P. 142–147.

134. Valentino, L.A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy / L.A. Valentino // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, N 9. – P. 1895–1902.

135. Valentino, L.A. Future aspects of hemophilia research and care / L.A. Valentino, F. Scheiflinger // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 32–38.

136. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy / M. Dobón, J.F. Lucía, C. Aguilar et al. // *Haemophilia.* – 2003. – Vol. 9, N 1. – P. 76–85.

137. Wharton, R. Subchondral haematoma. The missing link in understanding haemophilic arthropathy? / R. Wharton, S. Austin, D. Back // *Hamostaseologie.* – 2017. – Vol. 37, N 2 – P. 104–106.

138. Wilkinson, V.H. Imaging in Foot and Ankle Arthritis / V.H. Wilkinson, E.L. Rowbotham, A.J. Grainger // *Semin. Musculoskelet. Radiol.* – 2016. – Vol. 20, N 2. – P. 167–174.

139. Wyseure, T. Advances and challenges in hemophilic arthropathy / T. Wyseure, L.O. Mosnier, A. von Drygalski // *Semin. Hematol.* – 2016. – Vol. 53, N 1. – P. 10–19.