

На правах рукописи

**Солодовникова Ирина Сергеевна**

**РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия  
(медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск-2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Завадовская Вера Дмитриевна

**Официальные оппоненты:**

**Смирнов Александр Викторович**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория лучевой диагностики, заведующий

**Игнатъев Юрий Тимофеевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская, 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 20\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Гракова  
Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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 1 случай на 5000 новорожденных 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).

Основными клиническими проявлениями гемофилии являются рецидивирующие гемартрозы в крупные суставы конечностей с последующим формированием гемофилической артропатии (ГА), трансформирующейся в тяжёлый вторичный остеоартрит. Чаще всего поражаются наиболее травмируемые коленные и локтевые суставы, несколько реже – голеностопные, плечевые, и тазобедренные суставы (Третькова О.С., 2012; Румянцев А.Г., 2015). 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).

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). По мнению ряда авторов - МРТ является золотым стандартом для выявления начальных изменений в суставах (Lobet S., 2014). 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 S., 2016; Оумак У., 2015).

### Степень разработанности темы исследования

МРТ является методом выбора для осуществления контроля за состоянием суставов в связи с высокой разрешающей способностью, высокой тканевой контрастностью, отсутствием лучевой нагрузки, позволяющим проводить исследование пациентов в динамике (Kilcoyne R.F., 2003; Pergantou H., 2010). Однако, количество исследований, посвященных МР-мониторингу состояния суставов у детей с начальными признаками гемофилической артропатии, крайне ограничено (Manco-Johnson M.J., 2017). 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; Vulpenvan L.F., 2017). 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). 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.

С 2000 по 2004 год было разработано несколько различных шкал балльной оценки для систематизации изменений, выявляемых с помощью МРТ при гемофильной артропатии у детей и взрослых, наиболее распространена прогрессивная полуколичественная классификация Denver. В последние годы актуальной проблемой в мировых исследованиях является сравнение их эффективности, а так же выявление взаимосвязи между клиническими, рентгенологическими и МР-шкалами оценки (Tasbihi M., 2016).

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). 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 работы**

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

#### **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, так их 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.

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) с 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., соответственно), городском обществе рентгенологов (г. Томск, 2015 г.), на совещании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2018 г.). Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

#### **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.

#### **Личный вклад 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.

## **МАТЕРИАЛ 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. Всего было оценено 105 рентгенологических исследований и 112 МР-исследований у 49 пациентов.

#### ***Общая характеристика клинического материала***

*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 магнитно-резонансной томографии.

Впервые диагноз гемофилии был установлен больным в возрасте от 3 мес. до 1 года. Средний возраст появления гемартрозов у пациентов 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 сустава. 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 1) и получаемой терапии.

**Таблица 1**–Распределение больных 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 года получали криопреципитат и реже – свежезамороженную плазму в режиме «по требованию», с 2006 года пациенты данной группы находятся на непрерывном профилактическом 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.

*Группа сравнения* составили 23 пациента с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 5 года до 14 лет (средний возраст  $8 \pm 3,4$  года). 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.). Длительность заболевания варьировала от 1,5 мес. до 12,5 лет (средний показатель составил  $31,0 \pm 33,9$  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 магнитно-резонансной томографии, отказ пациента и (или) его родителей от участия в исследовании.

Пациенты с ЮИА (n=23) получали базисную терапию метотрексатом в дозе 10-15 мг/м<sup>2</sup>/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.

#### **Характеристика методов 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. 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* пациентов с ЮИА проведены рентгенография и магнитно-резонансная томография пораженных суставов (таблица 2).

**Таблица 2** - 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 основной группе с ГА	82	89	
ЮИА группа сравнения, n – количество больных	+ (n=23; 100%)	+ (n=23; 100%)	–
Кол-во исследованных суставов	23	23	–

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 *1 группы* с ГА использовалась шкала оценки Functional Independence Score in Hemophilia (FISH). Во *2 группе* пациентов с ГА для оценки ранних клинических изменений в суставах использовалась шкала – Hemophilia Joint Health Score (HJHS).

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. 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.

*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 Casper.

*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).

***Характеристика лучевых методов исследования***

***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. Всего было исследовано 82 сустава, из них 45 коленных (54,8%), 14 голеностопных (17%), 19 локтевых (23,1%) и 4 тазобедренных сустава (4,8%).

#### *Магнитно-резонансная томография*

МРТ суставов проводилась на аппарате ToshibaExcelArtVantage 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.

При исследовании пациентов с ГА в 4 наблюдениях применялось внутривенное контрастирование «Магневист» BayerSchering 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» AmershamHealth, (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, 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%). 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*.

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

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.

#### *Методы статистической обработки полученных данных*

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 Spearman ( $r$ ). 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Оценка состояния суставов у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией*

Исследуемые суставы оценивались клинически с помощью балльной оценки по шкале FISH, с помощью стандартного рентгенологического метода по шкале Pettersson, а так же с помощью МРТ с оценкой тяжести поражения по шкале Denver.

#### *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%).

Основными изменениями, выявленными у пациентов были затруднения при ходьбе, приседании, подъеме/спуске по лестнице, ходьбе и беге. По сумме баллов 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 коленных суставов.

#### *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%). Ведущими изменениями, выявленными 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.

Для объективизации выявленных изменений, проводилась балльная оценка по шкале Pettersson (таблица 3).

**Таблица 3**–Изменения выявленные при рентгенографии суставов по шкале Pettersson у пациентов 1 группы с гемофилической артропатией

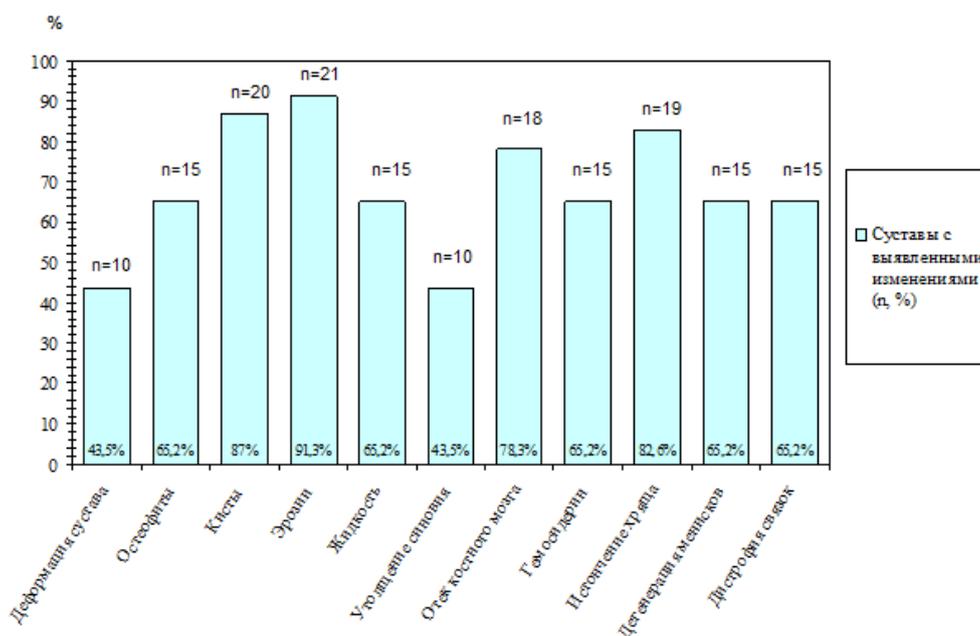
Количество баллов	Количество суставов (n)	%
0	7	14,6
1-3	11	22,9
4-7	22	45,8
8-13	8	16,7

По сумме баллов превалировало количество суставов с оценкой от 4 до 7 баллов (45,8%), что включало сужение суставной щели, расширение эпифизов, околосуставной остеопороз, наличие эрозий. 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, не конгруэнтности суставные поверхностей, наличия множественных кист и эрозий. В 7 суставах (14,6%) не было выявлено рентгенологических изменений.

#### 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). Трех 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.

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 (рисунок 1).



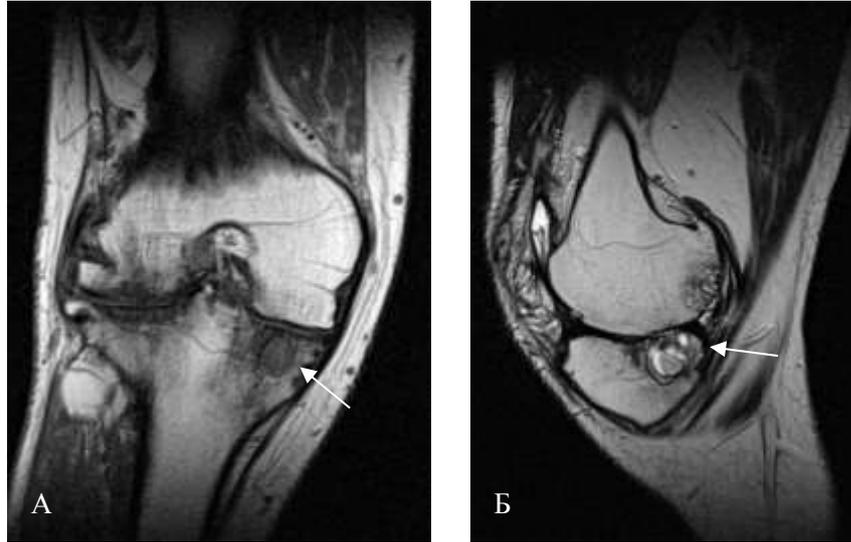
**Рисунок 1** – Изменения выявленные при МРТ суставов у пациентов 1 группы с ГА

Патологические изменения суставов выявленные при МР-исследовании оценивались по шкале Denver от 0 до 10 (таблица 4).

**Таблица 4** - Изменения 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

Превалировало количество суставов с максимальной суммой баллов от 8 до 10 баллов (82,6%). Наибольшее количество баллов по шкале Denver присуждалось суставам при повреждении суставного хряща, наличии 2 и более субхондральных кист и эрозий, отложении гемосидерина, пролиферации синовия и наличии выпота в полости сустава (рисунок 2). В 3 суставах (13%) определялось наличие единичных кист и эрозий, синовиальная пролиферация, отложение гемосидерина, жидкость в полости сустава - соответствующие 4-7 баллам. Лишь в 1 суставе (4,4%) были выявлены минимальные изменения, соответствующие 1-3 баллам в виде наличия жидкости в полости сустава.



**Рисунок 2**– 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. Мелкие субхондральные эрозии бедренной и большеберцовой костей. Уплотнение суставных поверхностей. Выраженные краевые костные разрастания в области латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей

#### *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 ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Сравнение результатов между клинической картиной оцененной по шкале FISH и данными МР-исследования по шкале Denver показало сильную корреляционную связь ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ). 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 ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ), за счет обнаружения большого количества кист и эрозий, учитывающихся обеими системами оценки.

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 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.

### ***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.

#### *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. По сумме баллов превалировало количество суставов с суммой нарушений до 6 баллов (73,5%), что включало боль в суставе, ограничение сгибания и разгибания сустава в диапазоне от 5 до 10 градусов, а так же наличие припухлости сустава.

#### *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%).

Ведущими изменениями, выявленными при рентгенографии у пациентов 2 группы с ГА были остеопороз, наличие краевых костных эрозий, сужения суставной щели. Для объективизации выявленных изменений, проводилась балльная оценка по шкале Pettersson (таблица 5).

**Таблица 5**–Изменения, выявленные при рентгенографии суставов по шкале Pettersson у пациентов 2 группы с гемофилической артропатией

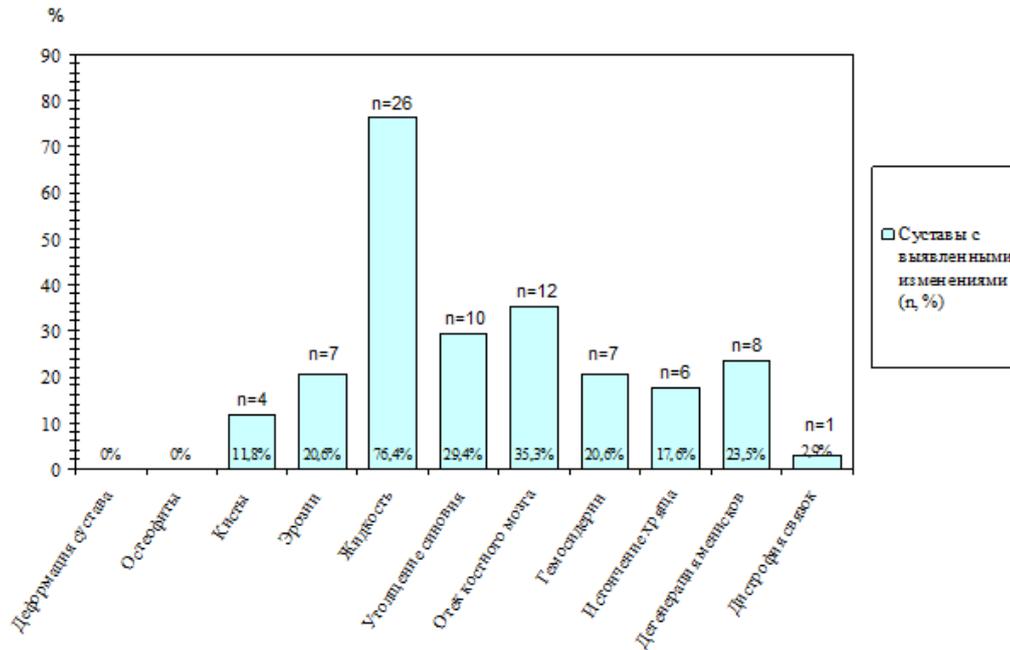
Количество баллов	Количество суставов (n)	%
0	18	52,9
1-3	11	32,4
4-7	4	11,8
8-13	1	2,9

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

#### *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%).

Наиболее распространенными изменениями в суставах у пациентов 2 группы с ГА явились наличие жидкости в полости сустава, отек костного мозга и пролиферация синовиальной оболочки (рисунок 3, 4).



**Рисунок 3** – Изменения, выявленные при МРТ суставов у пациентов 2 группы с ГА



**Рисунок 4** – МРТ локтевого сустава в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) проекциях. Жидкость по передней и задней поверхности сустава, максимальной толщиной до 0,9 см

Патологические изменения суставов выявленные при МР-исследовании оценивались по шкале Denver от 0 до 10 (таблица 6).

**Таблица 6**–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
------	----	------

### *Интерпретация данных статистической обработки*

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

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

Из 34 исследованных суставов в 18 суставах (52,9%) на рентгенограммах не было выявлено изменений, однако лишь в одном из этих суставов (5,6%) не было выявлено клинических проявлений. В остальных 17 суставах (94,4%) балл по клинической шкале HJHS колебался от 2 до 9 баллов.

Сравнительный анализ установил статистически значимую сильную корреляционную связь между клиническим статусом по шкале HJSH и данными МР-исследования по шкале Denver ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ). Однако, наблюдалась умеренная корреляция при сопоставлении клинических данных с мягкоткаными изменениями по шкале Denver ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ), и слабая корреляция с остеохондральным компонентом по шкале Denver ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

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

Необходимо отметить, что в исследование нами включались суставы с наличием клинических проявления разной степени выраженности. Задачу найти изменения при МРТ 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 и остеохондральными изменениями выявленными при МРТ по шкале Denver была выявлена слабая корреляционная связь ( $r=0,02$ ;  $p<0,05$ ), за счет обнаружения повреждения суставного хряща, а так же мелких кист, выявляемых исключительно на МРТ.

В 15 суставах (44,1%), не имевших изменений на рентгенограммах (балл по шкале Pettersson 0), по данным шкалы Denver определялся балл от 1 до 9, за счет выявления при МРТ внутрисуставного выпота, утолщения синовиальной оболочки, наличия мелких кист и истончения суставного хряща.

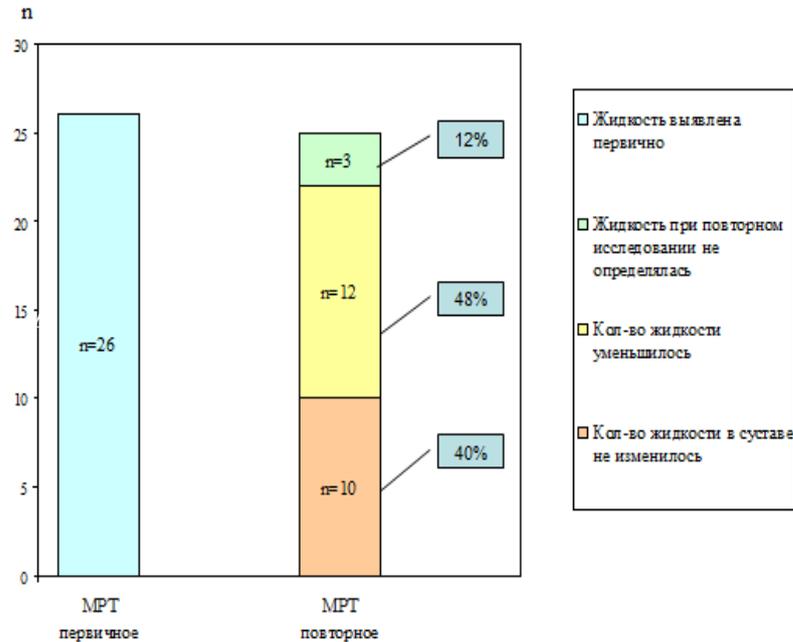
Проанализировав полученные данные нами был разработан следующий алгоритм применения лучевых методов исследования у 2 группы пациентов с ГА: проведение МРТ пораженных суставов один раз год. Рентгенографию к ежегодному обследованию данных пациентов целесообразно подключать при оценке по шкале Denver при МРТ более 7 баллов.

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

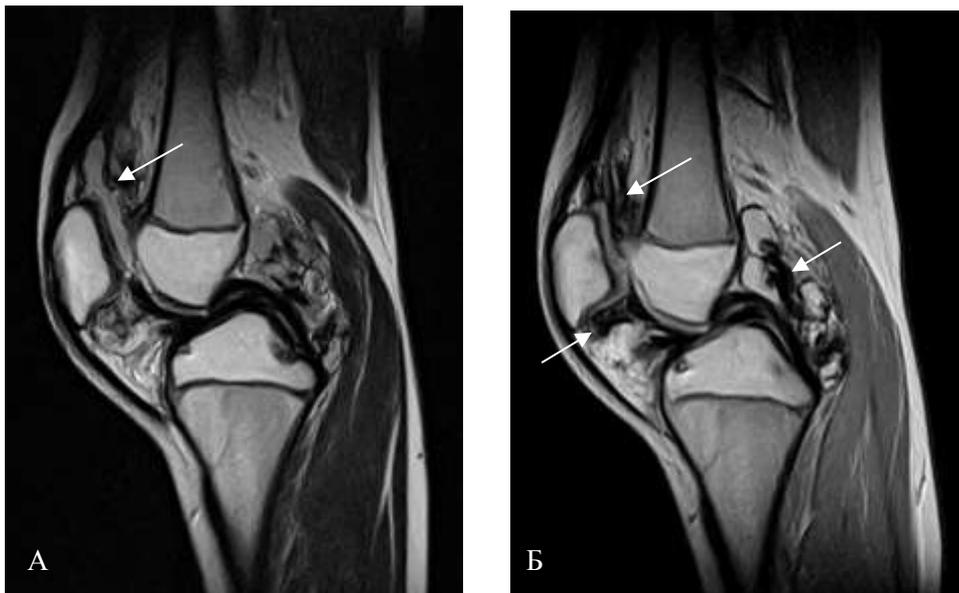
Повторное МР-исследование во 2 группе пациентов с ГА проведено 11 больным, исследовано 32 сустава (17 коленных – 53,1%, 7 голеностопных – 21,9%, 6 локтевых – 18,7%, 2 тазобедренных – 6,3%). Кратность исследований определялась частотой гемартрозов в течение года и тяжестью поражения сустава, выявленной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

При повторном МР-исследовании были выявлены, как положительные изменения в сочетании со стабилизацией состояния внутрисуставных структур, так и отрицательные динамические сдвиги. Положительна динамика при повторном исследовании заключалась в уменьшении количества внутрисуставной жидкости и выраженности отека костного мозга. 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 объемов 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 5, 6).

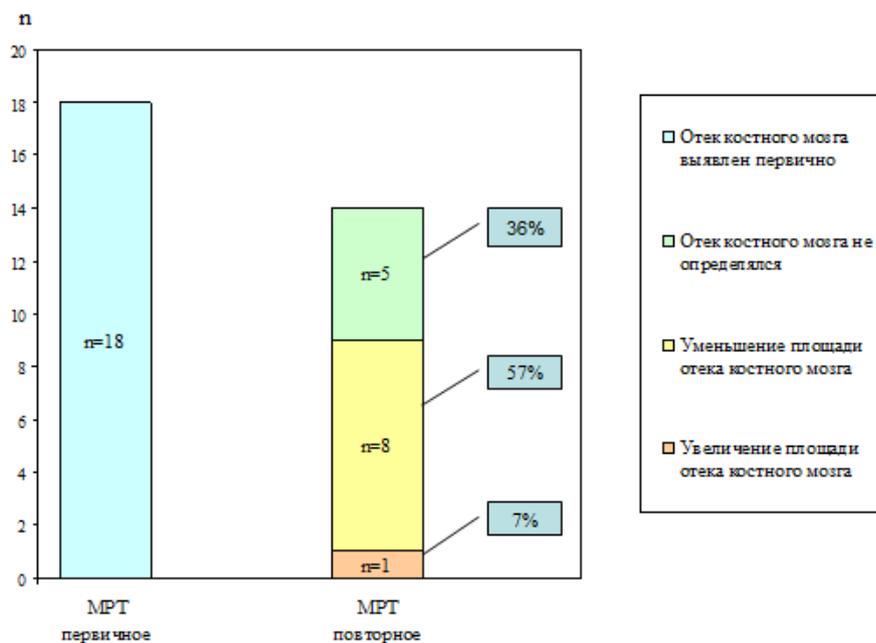


**Рисунок 5** – Изменение количества жидкости в полости суставов при повторном МР-исследовании у пациентов 2 группы с ГА



**Рисунок 6** – МРТ коленного сустава в сагиттальной проекции в режиме T2-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

В качестве положительной динамики можно расценивать уменьшение площади *отека костного мозга* в динамике. Так, в повторно исследуемых суставах, где первично определялся отек костного мозга (n=14), при повторных МР-исследованиях в 5 суставах (36%) отек отсутствовал, в 8 суставах (57%) определялось уменьшение размеров и интенсивности отека костного мозга (рисунок 7).



**Рисунок 7**–Динамика отека костного мозга при первичном и повторном МР-исследованиях

Только в 1 наблюдении (7%) имела место отрицательная динамика в виде увеличения площади отека костного мозга, сочетающаяся с прогрессированием эрозивного процесса.

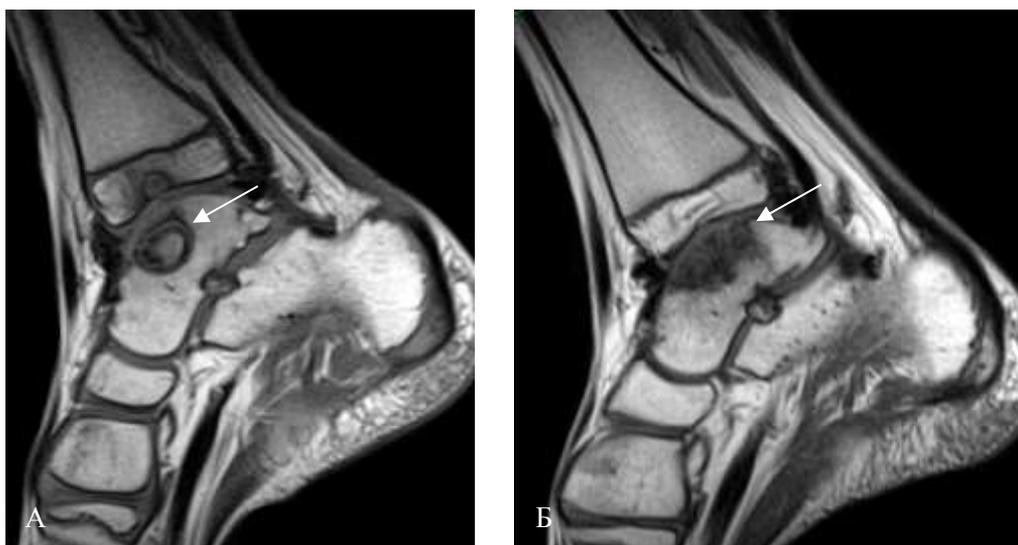
*Отложения гемосидерина* не имели динамики в объеме и количестве при повторном МР-наблюдении. В крупных неоднородных образованиях, сочетающих гемосидерин, жидкость, фиброзную ткань при повторном МР-исследовании жидкость наблюдалась в минимальном количестве, фиброзная ткань была выражена в большем объеме.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

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

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. В 2 суставах дегенеративные изменения менисков впервые выявлены при повторном исследовании. В 5 суставах (62,5%) состояние менисков в динамике существенно не менялось.

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 (рисунок 8).



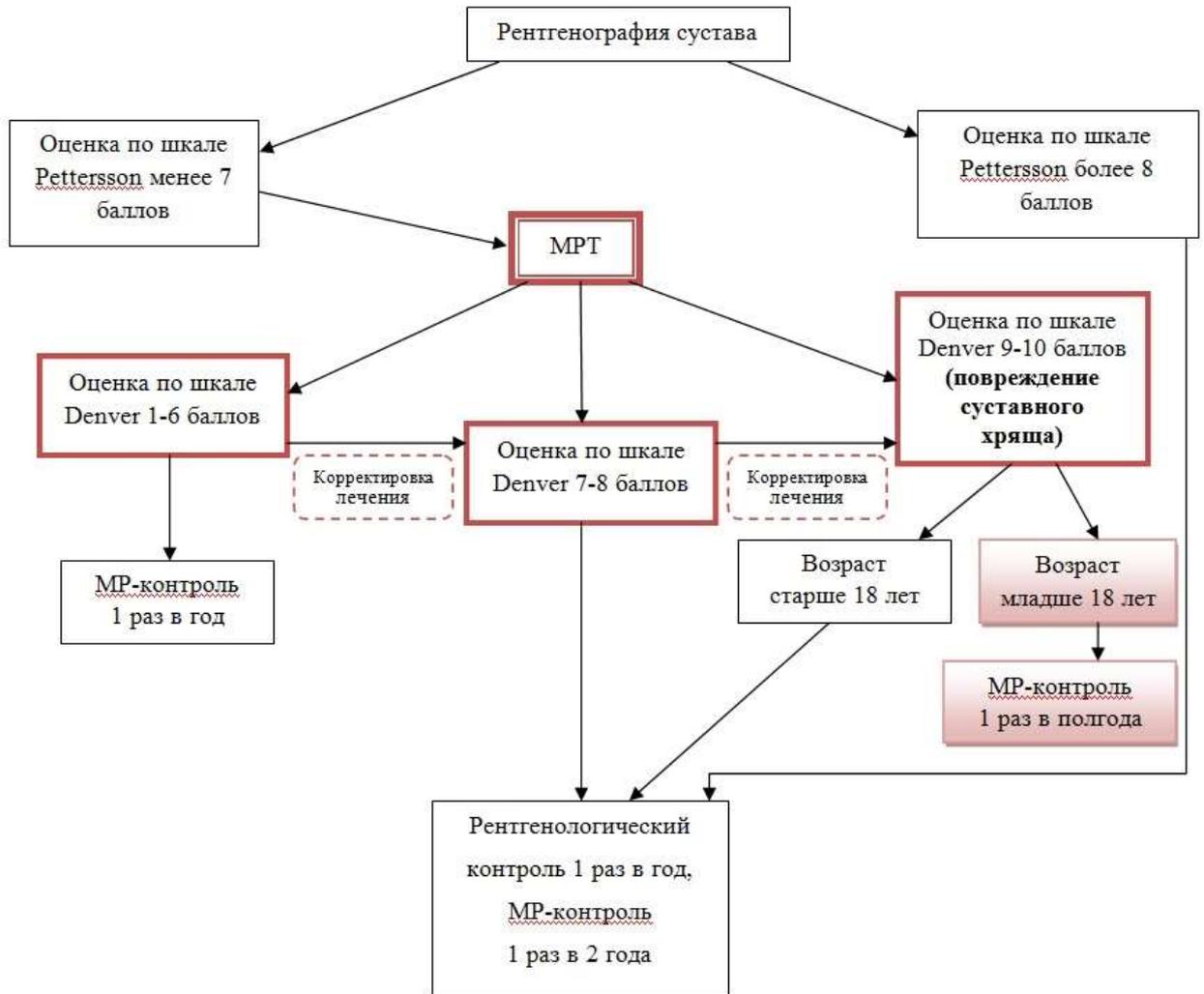
**Рисунок 8** – МРТ голеностопного сустава в сагиттальной проекции в режиме T1-ВИ. А – 2010 год, Б – 2013 год. Прогрессирование деструктивных процессов в таранной кости, уплотнение таранной кости и эпифиза большеберцовой кости.

В 4 из 5 суставах с отрицательной динамикой первично на МРТ была выявлена дегенерация суставного хряща, а в суставах с наличием признаков синовита и отсутствием деградации суставного хряща установлено улучшение в динамике. В одном суставе 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 может с чувствительностью 100% и специфичностью 96,4% использоваться в качестве прогностически не благоприятного 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.

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 9).



**Рисунок 9** – Алгоритм применения лучевых методов исследования для контроля за состоянием суставов у пациентов с ГА

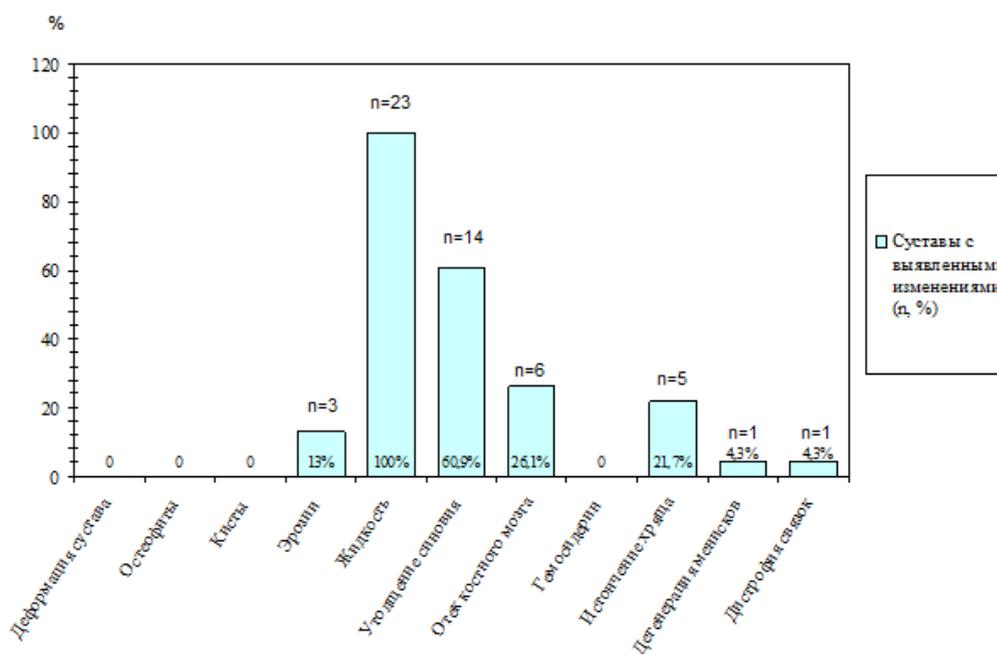
### **Результаты сравнения синовита по данным МРТ у пациентов второй группы с ГА и группы сравнения с ЮИА**

Всем пациентам с ЮИА было выполнено функциональная оценка состояния суставов, рентгенологическое исследование и МРТ суставов (n=23; 100%). Исследовано 23 коленных сустава.

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 пациентов (43,5%), второй стадии – у 12 пациентов (51,7%), третьей стадии – у 1 пациента (4,3%).

Преобладающими изменениями, выявленными при МРТ у пациентов группы сравнения с ЮИА были признаки синовита, в виде наличия жидкости в полости сустава (n=23; 100%) и утолщения синовиальной оболочки (n=14; 60,9%) (рисунок 10).



**Рисунок 10**– Изменения выявленные при МРТ суставов у пациентов группы сравнения с ЮИА

Преобладала толщина жидкости от 0,1 до 0,4 см (n=13; 56,5%), толщина жидкости от 0,7 до 1,1 см выявлена в 3 суставах (13%), толщина жидкости более 1,1 см выявлена в 7 суставах (30,4%). Максимальная толщина жидкости наблюдалась в супрапателлярном завороте.

В половине наблюдений толщина синовиальной оболочки составляла от 0,1 до 0,3 см (n=7; 50%), толщина от 0,5 до 0,8 выявлена в 3 суставах (13%), толщина более 0,8 см выявлена в 4 суставах (17,4%). Утолщенный синовиальный локализовался 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.

Сравнительный анализ у пациентов двух групп проводился по результатам МРТ коленных суставов – 19 коленных суставов во второй группе с ГА, 23 коленных суставов в группе с ЮИА. При оценке основное внимание уделялось признакам синовита в виде наличия/количества выпота в полости сустава и состояния синовиальной оболочки.

При сравнительной оценке толщины жидкости в суставах 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.

*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 7).

**Таблица 7**– 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 7 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 в суставах визуализировалась на фоне жидкости и о ее утолщении судили по неровности внутреннего контура слоя жидкости, а также на основании контрастирования (таблица 8).

**Таблица 8**–Толщина синовиальной оболочки в суставах у пациентов с ГА и ЮИА

	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=10 (52,6%)	n=7 (36,8%)	n=0	n=0
ЮИА	n=9 (39,2%)	n=6 (26%)	n=4 (17,4%)	n=4 (17,4%)

У пациентов с ЮИА определялось не только преобладание степени утолщения синовиальной оболочки, но так же имело место активное контрастирование синовия, что говорит о более выраженной его 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.

## 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 мониторингирования 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-мониторингирование 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ремзанцева, И.С. Изменения суставов при гемофилической артропатии по данным магнитно-резонансной томографии / В.Д. Завадовская, Л.М. Огородова, Т.В. Жогина, З.А. Маевская, И.С. Ремзанцева, О.Ю. Бородин, И.В. Шахова // Медицинская визуализация. – 2011. – №1. – С. 97-106.

2. Ремзанцева, И.С. Спектр изменений внутрисуставных структур при гемофилической артропатии по данным магнитно-резонансной томографии / В.Д. Завадовская, Л.М. Огородова, Т.В. Жогина, З.А. Маевская, И.С. Ремзанцева, О.Ю. Бородин, И.В. Шахова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2011. – Том 10. – №3. – С. 37-43.

3. Ремзанцева, И.С. Оценка по данным магнитно-резонансной томографии в динамике эффективности профилактической заместительной терапии у детей с гемофилической артропатией / И.С. Ремзанцева, В.Д. Завадовская, Л.М. Огородова, З.А. Маевская, О.Ю. Килина, А.Н. Кайлина // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Том 12. – №2. – С. 137-142.

4. Солодовникова, И.С. Оценка корреляционной зависимости клинических и лучевых методов исследования у пациентов с гемофилической артропатией / И.С. Солодовникова, В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Том 9. – №1. – С. 89-101. – Режим доступа: [www.rejr.ru](http://www.rejr.ru).

5. К вопросу о критериях оценки тяжести гемофилических артропатий / Т.В. Жогина, В.Д. Завадовская, И.С. Ремзанцева, З.А. Маевская, И.В. Шахова, Л.И. Окунева, О.Ю. Бородин // IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов Радиология 2010. Материалы конгресса. Москва, 25-27 мая 2010 г. С.156.

6. Оценка состояния мягкотканых и костных структур у больных гемофилической артропатией по данным МРТ / **И.С. Ремзанцева**, Т.В. Жогина, В.Д. Завадовская, И.В. Шахова, О.Ю. Бородин // I съезд врачей лучевой диагностики сибирского федерального округа «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири». Материалы съезда. Новосибирск, 7-8 октября 2010 г. С. 176-178.

7. Магнитно-резонансная диагностика синовитов у больных ювенильным ревматоидным и ювенильным хроническим артритом / В.Д. Завадовская, Л.М. Огородова, Т.В. Жогина, **И.С. Ремзанцева**, Ю.П. Часовских, А.Н. Кайлина, О.Ю. Бородин, А.М. Бессонов // IV Евразийский радиологический форум «Новые горизонты лучевой диагностики, интервенционной радиологии и ядерной медицины». Материалы форума. Астана, 15-16 июня 2011 г. С. 121-122.

8. Диагностика синовитов у больных ювенильными артритом по данным магнитно-резонансной томографии / **И.С. Ремзанцева**, В.Д. Завадовская, Т.В. Жогина, Л.М. Огородова, Ю.П. Часовских, А.Н. Кайлина, О.Ю. Бородин, А.М. Бессонов // Радиология-практика. – 2011. – №4. Материалы Третьей Всероссийской научно-практической конференции «Лучевая диагностика заболеваний костно-суставной системы». Барнаул, 23 августа 2011 г. С. 90-92.

9. Оценка эффективности современных методов лечения гемофилической артропатии у детей по данным магнитно-резонансной томографии / Завадовская В.Д., Жогина Т.В., **Ремзанцева И.С.**, Маевская З.А., Часовских Ю.П., Кайлина А.Н., Бородин О.Ю., Бессонов А.М. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. –Т. 3. – №2. Материалы VII Российского национального конгресса по лучевой диагностике и лучевой терапии. Москва, 29-31 мая 2013 г. С. 199-200.

10. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности профилактической заместительной терапии гемофилической артропатии у детей / **Ремзанцева И.С.**, Завадовская В.Д., Маевская З.А., Кайлина А.Н. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. . – 2014. – №2. Материалы V Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО). Москва, 5-8 июня 2014 г. С.54-55.

11. Магнитно-резонансная томография в оценке лечения гемофилической артропатии концентрированными факторами свертывания у детей / **Ремзанцева И.С.**, Завадовская В.Д., Кайлина О.Ю., Маевская З.А., Кайлина А.Н. // III Съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа. Материалы съезда. Красноярск, 2-3 октября 2014 г. С. 103-104.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГА – гемофилическая артропатия
- ИФА – Иммуноферментный анализ
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- РФ - ревматоидный фактор
- T1-ВИ - T1-взвешенное изображение
- T2-ВИ - T2-взвешенное изображение
- УЗД – ультразвуковая диагностика
- 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
- PDFSat – Fatsaturation (последовательность для подавления сигнала от жировой ткани)

*Научное издание*

**Солодовникова Ирина Сергеевна**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.2020. Формат 60×90/16.  
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ №\_\_\_\_

---

Название типографии  
Контакты типографии:  
Адрес  
Телефон  
Ел почта  
Сайт (при наличии)