

## ОЦЕНКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СУСТАВАХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ГЕМАРТРОЗАМИ

И.Л. Давыдкин, Ю.А. Косякова, Ю.В. Ларцев, А.В. Капишников

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
ректор – академик РАМН д.м.н. профессор Г.П. Котельников  
г. Самара*

Цель работы – поиск новых диагностических подходов для оценки фазы и распространенности постгеморрагического воспалительного процесса в суставах у больных с гемофилической артропатией.

Используя метод компьютерной инфракрасной термографии, измеряли температуру над областью коленных, голеностопных суставов и голеней. Анализ полученных данных проведен с помощью специально разработанного алгоритма, положенного в основу компьютерной программы для ЭВМ (2009). Установлено, что при повышении температуры над суставами высок риск рецидивов гемартрозов. Если в суставе по данным анамнеза гемартрозов не было, то повышение температуры может свидетельствовать о латентно протекающем воспалении. Оценка распространенности воспалительного процесса в суставах у больных гемофилией имеет прогностическое значение. Для распространенного воспаления характерно непрерывно рецидивирующее течение, для ограниченного – ежемесячные рецидивы гемартрозов, при отсутствии воспаления в суставе, о чем свидетельствует нормальная или пониженная температура, вероятны редкие рецидивы гемартрозов.

**Ключевые слова:** гемофилическая артропатия, диагностика, компьютерная инфракрасная термография.

## EVALUATION OF INFLAMMATORY CHANGES IN JOINTS AT PATIENTS WITH HEMOPHILIA ACCOMPANIED RECURRENT HEMARTHROSIS

I.L. Davydkin, Yu.A. Kosyakova, Yu.V. Lartsev, A.V. Kapishnikov

*Samara State Medical University*

Objective: to search for new diagnostic approaches for estimating the prevalence of posthemorrhagic phase of inflammation in the joints of patients with hemophilia accompanied recurrent hemarthrosis. Using the method of computerized infrared thermography measured the temperature above the knee, ankle and lower leg. Analysis of the data held with a specially developed algorithm that forms the basis of a computer program for computer (2009). It is established that with increasing temperature over the joint at high risk of recurrence monthly hemarthrosis. If the joint hemarthrosis was not, then an increase in temperature may indicate a latent flowing inflammation. Assessing the prevalence of inflammation in the joints of patients with hemophilia has prognostic value: widespread inflammation is characterized by continuous recurrent course, for a limited – monthly recurrent hemarthrosis, in the absence of inflammation in the joint, as evidenced by normal or low-grade fever, recurrent hemarthrosis are likely rare.

**Key words:** hemophilia, recurrent hemarthrosis, diagnostics, computerized infrared thermography.

### Введение

Поражения суставов, обусловленные рецидивирующими гемартрозами, продолжают оставаться основной причиной инвалидности больных гемофилией, затрудняют социальную адаптацию. Для оптимизации индивидуальных программ реабилитации таких пациентов необходимо учитывать факторы риска рецидивов гемартрозов, основываясь на знаниях механизмов развития гемофилической артропатии. Согласно данным литературы, выраженность клинической симптоматики при гемофилической артропатии может быть различной [8–10]. Авторы подчеркивают сходство патологических процессов в суста-

вах при гемофилии с последствиями любой травмы сустава, а также с артропатиями, в развитии которых имеют значение микрокровоизлияния.

Появление крови в суставе инициирует воспалительный процесс. Внутрисуставные отложения железа индуцируют экспрессию генов, участвующих в клеточной пролиферации. Синовиальная оболочка гипертрофируется, избыточно васкуляризируется, становится легко ранимой при малейших внутрисуставных напряжениях с возникновением спонтанных гемартрозов. Воспалительные цитокины стимулируют сосудистый эндотелиальный фактор роста, что вызывает усиленный ангиогенез [5, 6, 11]. Нарушение микроциркуляции

приводит к прогрессированию деструктивных изменений в тканях сустава, способствует потере массы кости. С увеличением числа функционирующих капилляров, активацией метаболизма, появлением вазодилататоров связаны гиперемия и гипертермия над поврежденным суставом, что можно зарегистрировать путем измерения температуры. Отсутствие чётких диагностических критериев затрудняет интерпретацию результатов термографических исследований суставов.

**Цель** работы – поиск новых диагностических подходов для оценки фазы и распространенности постгеморрагического воспалительного процесса в суставах у больных с гемофилической артропатией.

### Материал и методы

В НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ в настоящее время зарегистрировано 172 больных гемофилией: 153 – с гемофилией А, 19 – с гемофилией В. В группу исследуемых включено 82 пациента с рецидивирующими гемартрозами в возрасте от 18 до 40 лет (в среднем  $31 \pm 7$  лет). Критериями исключения были возраст старше 40 лет и младше 18 лет, наличие заболеваний сосудов нижних конечностей, операции на суставах, ингибиторная форма гемофилии, отказ от дополнительного обследования. В контрольную группу вошли 46 здоровых мужчин аналогичного возраста. По степени тяжести гемофилии пациенты распределились следующим образом: 44% – с тяжёлой формой (дефицитный фактор свёртывания крови менее 1%), 35% – со средней степенью тяжести (дефицитный фактор 1–5%), 21% – с легкой гемофилией (дефицитный фактор более 5%). Все больные получали заместительную терапию препаратами факторов свертывания крови по требованию, 55% пациентов – профилактическое лечение. Пациентам с рецидивирующими гемартрозами проведено клиническое, лабо-

раторное, рентгенологическое, ультразвуковое исследования крупных суставов. У 44 больных выполнена компьютерная инфракрасная термография с помощью портативного термографа «ИРТИС» (Россия). Оценивали максимальную, среднюю и минимальную температуру над областью коленных, голеностопных суставов и голеней. Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 7.0. Рассчитывали относительные риски (RR) и 95% доверительный интервал (95% CI) [1, 6]. Фактором риска рецидивов гемартрозов считали тот, для которого RR и 95% CI были больше 1, о протективном значении фактора свидетельствовали RR и 95% CI менее 1.

### Результаты

Рецидивирующие гемартрозы диагностированы у 84% больных с гемофилией А и у 75% – с гемофилией В, преимущественно на правой стороне (54% суставов). В большинстве случаев наблюдалось поражение коленных и голеностопных суставов (60%) (табл. 1). При тяжёлой гемофилии поражения суставов встречались у 98% пациентов, при средней тяжести – у 84%, а при лёгкой – у 45%. Статистически достоверный риск развития гемартрозов определили только при тяжёлой гемофилии (RR=1,4; 95% CI 1,17–1,68).

Из общего числа коленных и голеностопных суставов с гемартрозами по данным анамнеза, в соответствии с результатами рентгенологического и ультразвукового исследования [1] I стадия артропатии диагностирована в 31% случаев, II – в 10%, III – в 15%, IV – в 8%. В 36% суставов структурные изменения не обнаружены. Данные таблицы 2 свидетельствуют о зависимости частоты рецидивов гемартрозов от стадии гемофилической артропатии, что подтверждено расчетом относительных рисков.

Таблица 1

**Частота рецидивов гемартрозов в крупных суставах у больных гемофилией**

Пораженные суставы		Частота рецидивов гемартрозов			
Локализация	Количество	3 и более раз в месяц	1–2 раза в месяц	1–6 раз в год	Реже 1 раза в год
Коленный	110	35 (32%)	23 (21%)	31 (28%)	21 (19%)
Голеностопный	66	21 (31%)	15 (23%)	23 (36%)	7 (10%)
Тазобедренный	25	5 (20%)	5 (20%)	6 (24%)	9 (36%)
Локтевой	64	13 (20%)	18 (28%)	17 (27%)	16 (25%)
Плечевой	13	3 (23%)	3 (23%)	4 (31%)	3 (23%)
Лучезапястный	12	0	4 (33,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)
Всего	290	77 (26%)	68 (23%)	85 (30%)	60 (21%)

Таблица 2

**Зависимость частоты рецидивов гемартрозов от стадии гемофилической артропатии**

Частота рецидивов	Стадия артропатии				Нормальная структура	Итого
	I	II	III	IV		
3 и более раз в месяц	33 (42%)	13 (17%)	19 (25%)	6 (8%)	6 (8%)	77 (100%)
1–2 раза в месяц	48 (72%)	1 (1%)	9 (13%)	1 (1%)	9 (13%)	68 (100%)
1–6 раз в год	9 (10%)	15 (17%)	15 (17%)	15 (17%)	32 (37%)	86 (100%)
Реже 1 раза в год	1 (2%)	0	0	0	59 (98%)	60 (100%)
Всего суставов с гемартрозами	91 (31%)	29 (10%)	43 (15%)	22 (8%)	106 (36%)	291 (100%)
Всего суставов без гемартрозов	0	0	0	0	693 (100%)	693 (100%)

Минимальным структурным изменениям при I стадии артропатии соответствовали рецидивы гемартрозов с частотой 1–2 раза в месяц (RR=5,27; 95% CI 8,00–3,33–8,34). Для суставов с грубыми изменениями хрящевых и костных структур, гипотрофией мышц, соответствующими IV стадии, были характерны рецидивы гемартрозов 1–6 раз в год (RR=2,58; 95% CI 1,82–3,66).

Рецидивы гемартрозов с частотой 3 и более раз в месяц возникали в суставах, изменения в которых соответствовали I, II или III стадиям артропатии. В суставах с редкими рецидивами

гемартрозов (менее 1 раза в год) ультразвуковых и рентгенологических признаков нарушения структуры не обнаружено.

Согласно данным термографического исследования коленных и голеностопных суставов, у больных гемофилией средние значения максимальной и средней температур достоверно превышали контрольный уровень над суставами с частотой рецидивов гемартрозов 3 и более раз в месяц, что можно расценить как проявление непрерывно рецидивирующего воспалительного процесса в суставе (табл. 3).

Таблица 3

**Температура (С°) в области коленных и голеностопных суставов у больных гемофилией при различной частоте рецидивов гемартрозов**

Темп.	Правый коленный сустав						Левый коленный сустав					
	1	2	3	4	5	К	1	2	3	4	5	К
Макс.	33,9 ±0,3 p=0,04	32,9 ±0,5	30,9 ±0,1	31,8 ±0,1	30,7 ±0,1	31,8 ±0,2	33,8 ±0,4 p=0,02	33,1 ±0,5	31,4 ±0,6	30,1 ±0,6	32,6 ±0,1	31,8 ±0,2
Ср.	32,3 ±0,4 p=0,01	31,2 ±0,5	28,9 ±0,2	29,8 ±0,2	29,9 ±0,3	30,2 ±0,3	32,4 ±0,5 p=0,04	31,3 ±0,4	29,8 ±0,4	28,6 ±0,5	30,5 ±0,5	30,3 ±0,2
Мин.	30,7 ±0,6	28,9 ±0,3	27,7 ±0,2	27,9 ±0,3	27,8 ±0,3	28,6 ±0,3	31,2 ±0,6	29,1 ±0,5	28,4 ±0,5	26,8 ±0,4	27,9 ±0,9	28,6 ±0,2
	Правый голеностопный сустав						Левый голеностопный сустав					
Макс.	33,6 ±0,3 p=0,04	32,9 ±0,5	32,2 ±0,1	31,8 ±0,1	32,6 ±0,1	31,8 ±0,2	33,9 ±0,4 p=0,02	33,1 ±0,5	31,3 ±0,6	30,7 ±0,6	31,5 ±0,1	31,8 ±0,2
Ср.	32,5 ±0,4 p=0,01	31,2 ±0,5	30,9 ±0,2	29,8 ±0,3	31,2 ±0,1	30,19 ±0,30	32,4 ±0,5 p=0,04	31,3 ±0,4	30,3 ±0,2	29,4 ±0,5	30,3 ±0,5	30,3 ±0,2
Мин.	30,3 ±0,6	28,9 ±0,3	29,0 ±0,2	27,9 ±0,3	29,1 ±0,3	28,64 ±0,27	29,9 ±0,62	29,1 ±0,5	27,2 ±0,5	28,6 ±0,4	28,6 ±0,9	28,6 ±0,2

Примечание: 1 – рецидивы 3 и более раз в месяц; 2 – рецидивы 1–2 раза в месяц; 3 – рецидивы 1–6 раз в год; 4 – рецидивы менее 1 раза в год; 5 – без гемартрозов в анамнезе; К – контроль; p – по сравнению с контролем.

Над суставами с симптомами гемартрозов в анамнезе максимальная температура наблюдалась в 64% случаев, нормальная – в 10%, сниженная – в 26%. Риск рецидивов гемартрозов статистически достоверен при максимальной температуре в области сустава (RR=1,86; 95% CI 1,50–2,30). Над суставами, в которых по данным анамнеза признаков гемартрозов не было, снижение температуры отмечено в 50% наблюдений, нормальная температура – в 38%, повышенная – в 12%. На наш взгляд, повышение температуры в области сустава без клинических и рентгенологических признаков рецидивов гемартрозов служит проявлением латентно протекающего воспалительного процесса. Снижение температуры над суставами, вероятно, связано с нарушением перфузии, что обнаружено в ранее проведенных исследованиях микроциркуляции [4].

Для анализа термографических данных была разработана компьютерная программа, представляющая собой диагностический алгоритм для оценки фазы и распространенности воспалительного процесса в суставе, которая позволяет выделить термографические синдромы. При повышении максимальной и минимальной температуры над суставом и над областью голени воспаление было распространенным (синдром «А»), для синдрома «В» было характерно повышение максимальной и минимальной температур только над областью сустава. При синдроме «С» отмечалось повышение максимальной температуры при нормальной минимальной температуре над суставом, что можно охарактеризовать как ограниченное воспаление. Повышение максимальной температуры над суставом при отсутствии клинических, ультразвуковых и рентгенологических признаков гемартроза оценивалось как латентно протекающее воспаление (синдром «D»). При нормальных или сниженных значениях максимальной температуры над суставом (синдром «Е») констатировали отсутствие термографических признаков воспаления, что характерно для периода затихания активного воспалительного процесса в суставе или для неповрежденных суставов.

Оценка распространенности воспалительного процесса в суставах важна для прогноза развития гемофилической артропатии, что подтверждается расчетом величин относительных рисков. Было установлено, что термографический синдром «А» является фактором риска непрерывно рецидивирующего воспалительного процесса в суставе (RR=3,83; 95% CI 2,53–5,80). Диагностика синдромов «В» и «С» прогностически значима для рецидивов гемартрозов с частотой 1–2 раза в месяц (RR=2,25; 95% CI 1,29–

3,93; RR=2,05; 95% CI 1,17–3,62). Синдром «Е», свидетельствующий об отсутствии активного воспаления, наблюдается либо при выраженных склеротических структурных изменениях в суставе (RR=5,32; 95% CI 2,74–10,32), либо при отсутствии воспалительно-деструктивных нарушений (RR=27,6; 95% CI 3,77–202,15).

Оценка выраженности воспалительного процесса в суставах важна для определения уровня нагрузки на каждый сустав при составлении комплекса физических упражнений. При распространенном воспалении оптимальной является минимальная физическая нагрузка (RR=0,62; 95% CI 0,39–0,96). Такая же нагрузка рекомендуется для суставов с выраженной деформацией и склеротическими изменениями без термографических признаков активного воспаления. При воспалении, ограниченном областью сустава, протективное действие оказывает систематическая умеренная нагрузка (RR=0,65; 95% CI 0,42–0,90).

Таким образом, сопоставление результатов клинических, термографических и рентгенологических обследований суставов у больных гемофилией с расчетом относительных рисков позволили уточнить основные механизмы формирования гемофилической артропатии с разной частотой рецидивов гемартрозов. Диагностика термографических синдромов в каждом суставе у больных гемофилией важна для оптимизации индивидуальной программы реабилитации, своевременного назначения профилактической заместительной терапии препаратами дефицитных факторов свертывания крови и ортопедической помощи.

## Выводы

1. Определена связь частоты рецидивов гемартрозов у больных гемофилией с выраженностью воспалительно-деструктивных изменений в суставах. Минимальным структурным изменениям при I стадии гемофилической артропатии соответствовали рецидивы гемартрозов с частотой 1–2 раза в месяц. Рецидивы с частотой 3 и более раз в месяц возникали в суставах с I, II или III стадиями артропатии. Для IV стадии были характерны рецидивы гемартрозов 1–6 раз в год.

2. Выделение термографических синдромов при гемофилической артропатии имеет прогностическое значение. Термографический синдром распространенного воспаления оценивается как фактор риска рецидивов гемартрозов с частотой 3 и более раз в месяц, ограниченного воспаления – как фактор риска ежемесячных рецидивов. Повышение максимальной температуры над суставом является

фактором риска рецидивов гемартрозов с любой частотой.

3. При распространённом воспалении протективное действие на суставы оказывает минимальная физическая нагрузка, при ограниченном воспалении – систематическая умеренная нагрузка.

### Литература

1. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. М.: Ньюдиамед; 2005. Т. 3.
2. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Куртов И.В. и др. Состояние общей микроциркуляции у больных гемофилией. Вестник РУДН. 2010;4:197-198.
3. Пат. 2428119 РФ. Способ диагностики фаз воспалительного процесса в коленных суставах у больных гемофилией. И.Л. Давыдкин, Ю.А. Косякова, И.В. Куртов и др. – заявка № 2010113123 от 05.04.2010; опубл. 10.09.2011.
4. Покровский В.И., Брико Н.И., ред. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 400с.
5. Hoots W.K. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. Semin. Hematol. 2006;43 (1 Suppl. 1):S18-22.
6. Hutchon D.J.R. Calculator for confidence intervals of relative risk [Internet]. Available from: <http://www.hutchon.net/ConfidRR.htm>.
7. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N. Engl. J. Med. 2007;357(6):535-544.
8. Mulder K., Llinás A. The target joint. Haemophilia. 2004;10 Suppl. 4:152-156.
9. Roosendaal G., Lefeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006;12 Suppl. 3:117-121.
10. Van den Berg H.M., Dunn A., Fischer K., Blanchette V.S. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the hemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. Haemophilia. 2006;12 Suppl. 3:159-168.
11. Wen F.Q., Jabbar A.A., Chen Y.X., Kazarian T., Patel D.A., Valentino L.A. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. Blood. 2002;100(3):912-916.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н. профессор заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии  
E-mail: [dagi2006@rambler.ru](mailto:dagi2006@rambler.ru);

Косякова Юлия Анатольевна – к.м.н. ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии  
E-mail: [Kossyyy1@yandex.ru](mailto:Kossyyy1@yandex.ru);

Ларцев Юрий Васильевич – д.м.н. профессор, заведующий взрослым ортопедическим отделением  
E-mail: [lartsev@mail.ru](mailto:lartsev@mail.ru);

Капишников Александр Викторович – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики  
E-mail: [a.kapishnikov@gmail.com](mailto:a.kapishnikov@gmail.com).

Рукопись поступила: 14.12.2011