

Министерство здравоохранения Республики Казахстан
АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.71-007.234.-073.7:616.151.514-089.28

На правах рукописи

Абдрахманова Жанар Сагатбековна

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА КАК ФАКТОРА РИСКА
НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ СУСТАВОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Заслуженный деятель РК,
доктор медицинских наук, профессор
Р. И. Рахимжанова

Доктор медицинских наук
Е. Т. Жунусов

Томск, 2017 г.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКИХ АРТРОЗАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	16
1.1 Гемофилия – эпидемиология заболевания, современное состояние диагностики и лечения.....	16
1.2 Особенности развития гемофилических артрозов.....	23
1.3 Клиника, течение гемофилических артрозов, оценка функциональных изменений и качества жизни пациентов.....	27
1.4 Основные методы лечения гемофилических артрозов.....	33
1.5 Эндопротезирование суставов при гемофилических артрозах.....	38
1.6 Остеопороз как грозный предиктор нестабильности при эндопротезировании суставов у пациентов с гемофилией.....	45
1.7 Современное состояние лучевой диагностики гемофилических артрозов.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1 Общая клиническая характеристика больных и методы исследования.....	59
2.2 Анкетирование пациентов с гемофилическими артрозами.....	64
2.2.1 Оценка функциональной способности и качества жизни пациентов при гемофилическом артрозе коленных суставов по шкале KOOS.....	64
2.2.2 Оценка функциональной способности тазобедренного сустава и качества жизни пациентов при гемофилических артрозах по шкале Харриса.....	65
2.3 Лучевые методы исследования.....	66
2.3.1 Рентгенологическое исследование.....	66
2.3.2 Компьютерная томография.....	66

2.4 Неионизирующие методы исследования.....	67
2.4.1 Ультразвуковое исследование суставов.....	67
2.4.2 Магнитно-резонансная томография крупных суставов.....	68
2.5 Методы остеоденситометрии осевого и периферического скелета.....	68
2.5.1 Ультразвуковая остеометрия пяточной кости.....	68
2.5.2 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета пациентов с гемофилией.....	70
2.5.3 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия крупных суставов при гемофилическом артрозе: ДЭРА области коленных и тазобедренных суставов.....	71
2.5.4 Компьютерно-томографическая денситометрия перипротезной костной ткани суставных концов до эндопротезирования у пациентов с гемофилией.....	74
2.6 Гистоморфологические исследования.....	81
2.7 Статистические методы исследования.....	83
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	89
3.1 Оценка клинико-anamnestических данных, функциональной способности и качества жизни пациентов при гемофилических артрозах до операции эндопротезирования	89
3.2 Результаты лучевых методов (рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии) в диагностике гемофилических артрозов.....	94
3.3 Результаты неионизирующих методов диагностики при гемофилических артрозах.....	112
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДАННЫХ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ ОСЕВОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЧЕСКИМИ АРТРОЗАМИ.....	129
4.1 Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке состояния костной плотности у пациентов с гемофилическими артрозами.....	129
4.2 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого	

скелета пациентов с гемофилией.....	134
4.3 Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и анализ динамики МПКТ вокруг имплантата после эндопротезирования при гемофилических артрозах	143
4.4 Оценка состояния МПКТ в течение первого года и через 2 года после эндопротезирования коленного сустава у пациентов с гемофилическим артрозом	152
4.5 Компьютерно-томографическая денситометрия костной ткани суставных концов коленного и тазобедренного суставов до эндопротезирования у пациентов с гемофилией.....	159
ГЛАВА 5. РОЛЬ МЕТОДОВ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКИХ АРТРОЗАХ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА.....	166
5.1 Оценка функциональной способности и качества жизни больных гемофилией после эндопротезирования суставов.....	166
5.1.1 Результаты анкетирования пациентов после эндопротезирования коленного сустава по шкале KOOS.....	167
5.1.2 Результаты анкетирования пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава по шкале Харриса.....	170
5.1.3 Электронеуromиография при гемофилических артрозах	173
5.2 Сравнительная оценка исходных значений остеоденситометрии осевого и периферического скелета и результатов оперативного лечения через 2 года.....	175
5.3 Пороговые значения минеральной плотности костной ткани при гемофилическом артрозе, влияющие на нестабильность эндопротеза коленного сустава, выявленные методами ДЭРА позвоночника, ДЭРА перипротезной костной ткани, УЗО пяточной кости.....	189
5.4 Сравнительная характеристика динамики МПКТ у пациентов гемофилическим артрозом с фармакологическим лечением и без	

коррекции остеопенического синдрома по данным рентгеновской денситометрии	192
5.5 Разработка алгоритма лучевой диагностики и лечения при гемофилических артрозах.....	199
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	207
ВЫВОДЫ.....	232
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	234
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	236
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	237
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	270

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭА	-	биоэлектрическая активность
ВИ	-	взвешанные изображения
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГНЦ		Гематологический научный центр
РАМН		Российская академия медицинских наук
ДС	-	диагностическая специфичность
ДОБК	-	дистальный отдел бедренной кости
ДЧ	-	диагностическая чувствительность
ДЭ	-	диагностическая эффективность
ДИ	-	доверительный интервал
ДЭРА		двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ГА	-	гемофилический артроз
ИМТ	-	индекс массы тела
КМ	-	костная масса
КТ	-	компьютерная томография
КС	-	коленный сустав
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
МПКТ	-	минеральная плотность костной ткани
ОП	-	остеопороз
ПОББК	-	проксимальный отдел большеберцовой кости
ПОБК	-	проксимальный отдел бедренной кости
ПЦОР	-	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	-	прогностическая ценность положительного результата
ТБС	-	тазобедренный сустав
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
УЗО	-	ультразвуковая остеометрия
ЭП	-	эндопротезирование
ЭНМГ	-	электронейромиография
3D	-	трехмерная плоскостная объемная реконструкция

изображений

BUA	-	Broadband ultrasound attenuation (декремент широкополосного затухания)
BQI	-	Bone Quality Index (индекс жесткости кости)
CI		Confidence interval (доверительный интервал)
HHS	-	Harris hip score
HU	-	единица измерения в Хаунсфилдах
KOOS	-	The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
ROI-1,2...	-	регионы (зоны) исследования
OR	-	отношение шансов
SF-36	-	Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form (SF-36) Health Survey (результаты медицинского обследования здоровья (короткая форма – 36)
SOS	-	Speed of Sound (скорость проведения ультразвука)
WOMAC	-	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (Индекс выраженности остеоартроза Университетов Западного Онтарио и МакМастера)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Гемофилия – одно из самых тяжелых генетических заболеваний, обусловленное мутациями в гене факторов свертывания VIII (FVIII) и IX (FIX) [4, 140, 168, 173, 292]. Протекание болезни сопровождается частыми кровоизлияниями в мягкие ткани, внутренние органы и суставы [29, 129, 134]. В силу тяжести течения заболевания первым страдает опорно-двигательный аппарат, что приводит к инвалидности и нетрудоспособности больных [9, 17, 133, 301].

Единственным методом лечения этого заболевания, позволяющим избежать ранней инвалидизации и, более того, смерти от кровотечений, является регулярное внутривенное введение отсутствующих в крови факторов, то есть заместительная терапия [18, 47, 133, 234].

В Республике Казахстан, по данным Казахстанской ассоциации инвалидов – больных гемофилией, общее количество больных этой категории составляет 571 взрослых (из них 191 – с остеопатологией) и 184 ребенка [104].

Около 70% больных страдает среднетяжелыми и тяжелыми формами течения гемофилии, при которых поражения опорно-двигательного аппарата носят прогрессирующий характер и служат основной причиной ранней инвалидизации [5, 13, 19, 29, 84, 107, 108, 223].

Важнейшей задачей на современном этапе является своевременная лучевая диагностика ранних форм суставного поражения при гемофилии. Успешный путь в ее решении обеспечивает комплексный подход в использовании лучевых методов для выбора тактики последующего лечения [19, 26, 29, 156].

В ортопедической хирургии в ряде случаев, при наиболее тяжелых поражениях опорно-двигательной системы применяются хирургические методы лечения – синовэктомия, артродезирование суставов, корригирующая остеотомия, фасциотомия, дистракционно-компрессионные аппараты внешней фиксации [4, 5, 61, 63, 268, 269].

Одним из наиболее современных и эффективных методов хирургического лечения больных с патологией суставов, в том числе и гемофилическими

артрозами, является эндопротезирование, позволяющее не только избавить пациентов от болей, но и значительно повысить качество их жизни [15, 89].

По этой причине важное значение имеет решение вопроса комплексной лучевой диагностики предоперационных изменений с целью определения показаний к данному методу лечения и профилактики его осложнений [114].

В настоящее время ежегодно в разных странах возрастает количество операций эндопротезирования крупных суставов [50, 51]. Этот метод находит все более широкое применение в практике травматологов-ортопедов Казахстана [104, 137]. Мировая статистика свидетельствует, что потребность в эндопротезах составляет 1:1000 населения, т. е. в Республике Казахстан ежегодная потребность достигает 15000 эндопротезов крупных суставов [24, 48].

Однако с увеличением количества операций растет и количество осложнений, что вызывает потребность повторных ревизионных операций [61, 63, 85]. Как показали исследования последних лет, стабильность эндопротезов в значительной степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом [118, 119, 126]. Костная ткань, прилежащая к имплантату, реагирует на него независимо от наличия или отсутствия остеопороза. Реакция костной ткани на имплантат, известная как «стрессовое ремоделирование», проявляется первоначальным усилением резорбции и рассматривается как процесс адаптации к новым условиям. Изменение интенсивности процессов ремоделирования, с одной стороны, направлено на увеличение массы кости для создания тесного контакта с имплантатом, с другой – становится причиной развития асептической нестабильности, ведущей к повторным оперативным вмешательствам [126, 127].

Степень разработанности темы:

Эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией являются одними из сложных реконструктивно-восстановительных оперативных методов лечения, сопровождающихся повышенной кровоточивостью во время операции [62, 114]. Данный вид реконструктивно-восстановительных хирургических вмешательств выполняется в Казахстане с 2010 г, при этом как для лучевой

диагностики, так и для травматологии и ортопедии остается актуальным поиск новых решений, направленных на улучшение лучевой диагностики гемофилических артрозов, оценку лучевыми методами эффективности эндопротезирования и прогнозирование осложнений в виде нестабильности протеза у больных гемофилией. [116].

В доступной литературе недостаточно информации об оценке МПКТ при гемофилических артрозах [18, 132], практически нет научно-исследовательских работ по динамическому контролю методами остеоденситометрии за состоянием минеральной плотности костной ткани скелета до и после операции эндопротезирования крупных суставов, что позволило бы прогнозировать раннюю нестабильность эндопротезов у больных гемофилией [63, 64, 65]. Все это диктует необходимость проведения дальнейших фундаментальных комплексных исследований лучевыми методами при ЭП крупных суставов у больных гемофилией, в том числе жителей Казахстана.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость минеральной плотности костной ткани методами лучевой диагностики и эффективность оперативного лечения при эндопротезировании суставов у больных гемофилией с выявлением предикторов нестабильности эндопротеза.

Задачи исследования:

1. Изучить диагностическую информативность лучевых методов и определить роль каждого метода при гемофилическом поражении суставов для определения показаний к эндопротезированию.
2. Оценить исходный уровень минеральной плотности костной ткани осевого и периферического скелета методами остеоденситометрии до операции и темпы потери минерализации вокруг компонентов эндопротеза при гемофилических артрозах в период максимальной активности стрессового ремоделирования (0-6 месяцев) и в отдаленном периоде – для выявления предикторов нестабильности эндопротеза.

3. Изучить результаты опросников (KOOS, Харриса) для оценки функции сустава и функциональной способности пациентов при гемофилических поражениях коленных и тазобедренных суставов до эндопротезирования и в отдаленном периоде, выявить взаимосвязь полученных функциональных результатов с уровнем минерализации костной ткани.
4. Определить пороговые значения минеральной плотности костной ткани осевого и периферического скелета при нестабильности эндопротеза у больных гемофилией.
5. Изучить изменения минеральной плотности костной ткани методом рентгеновской денситометрии после эндопротезирования у больных гемофилией на фоне лечения остеопороза различными фармакологическими препаратами.
6. Разработать диагностические алгоритмы при гемофилических артрозах с целью определения показаний к эндопротезированию, мониторинга за уровнем минеральной плотности костной ткани и коррекции лечения остеопороза.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые методами комплексной лучевой диагностики у больных гемофилической артропатией выявлены факторы, повышающие риск развития нестабильности эндопротеза коленного сустава по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвоночника и перипротезной костной ткани в 28-45 раз, по данным количественной компьютерной томографии – в 34 раза и по данным ультразвуковой остеометрии – в 35 раз.

Выявлено влияние исходного уровня минеральной плотности костной ткани позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и перипротезной костной ткани коленного сустава при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и индекса жесткости BQI при ультразвуковой остеометрии пяточной кости на результаты эндопротезирования в отдаленном периоде

наблюдения (2 года после операции).

Впервые определены пороговые значения минеральной плотности костной ткани при гемофилическом артрозе, влияющие на нестабильность эндопротеза коленного сустава: при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвоночника $0,642 \text{ г/см}^2$ (Т-критерий $-1,35 \text{ SD}$); при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии коленного сустава в зонах ROI-3 и ROI-4 соответственно $0,047 \text{ г/см}^2$ и $0,005 \text{ г/см}^2$, при УЗО пяточной кости BQI 45,1%, Т-критерий $-1,78 \text{ SD}$ (Se 91,7%, -PV 87,9%), служащие для профилактики и лечения остеопороза, предупреждения миграции и нестабильности компонентов эндопротеза в отдаленном периоде.

Научно аргументировано влияние комплекса антиостеопоротических препаратов на ускорение процессов восстановления минеральной плотности костной ткани в местах повышенной резорбции ($p < 0,05$) без угнетения костеобразования у больных гемофилией после эндопротезирования, способствующего повышению удельного веса благоприятных исходов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведена оценка тяжести суставного поражения у больных гемофилией до эндопротезирования коленного сустава методами лучевой диагностики (рентгенографии, компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии) гемофилических артрозов, с выделением прямых и косвенных признаков поражения, имеющих большое значение в предоперационной подготовке и планировании хода операции.

Оценка исходных данных минеральной плотности костной ткани методами остеоденситометрии осевого и периферического скелета повышает эффективность хирургического лечения, улучшает функциональные результаты и снижает риск нестабильности компонентов эндопротеза.

Результаты опросников KOOS и Харриса позволили выявить влияние исходной минеральной плотности костной ткани на функциональный результат эндопротезирования в отдаленном периоде и оценить качество жизни пациента.

Разработан алгоритм лучевого обследования больных с гемофилическими артрозами и оценки минеральной плотности костной ткани при эндопротезировании, позволяющий снизить риск развития остеопороза и несостоятельность имплантата.

Положения, выносимые на защиту

Снижение исходных показателей остеоденситометрии осевого и периферического скелета свидетельствует о системном характере остеопороза, что повлияет на отдаленные результаты после операции и послужит фактором риска нестабильности эндопротеза.

Максимальная потеря минеральной плотности костной ткани вокруг имплантата при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии коленного и тазобедренного суставов происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) в течение первых 6 месяцев после операции. Потеря минеральной плотности костной ткани вокруг тиббиального компонента превалирует над уровнем минеральной плотности костной ткани вокруг феморального компонента эндопротеза коленного сустава через 6 месяцев после оперативного вмешательства, что свидетельствует о нарушении процессов ремоделирования и необходимости учета этого факта при проведении медикаментозной коррекции остеопороза.

Исходные значения минеральной плотности костной ткани оказывают влияние на функциональный результат эндопротезирования в отдаленном периоде: выявлена положительная динамика показателя качества жизни после эндопротезирования по шкале KOOS– от 18% до 89,7% и по шкале Харриса – от 23,9% до 88,5%.

Реализация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отдела лучевой диагностики, отделения ортохирургии АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской

помощи» МЗ РК, ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии, кафедре радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева АО «Медицинский университет Астана». Утверждены 6 актов внедрения в практическое здравоохранение.

Публикации

По теме диссертации имеется 30 публикаций, из них: 12 статей в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание учёной степени доктора медицинских наук; 3 авторских свидетельства на изобретение, выданных Комитетом по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции РК; учебное пособие «Лучевая диагностика остеопороза и остеопоротических переломов»; методические указания «Комплексная лучевая диагностика при гемофилических артропатиях»; 3 публикации в рецензируемых журналах (1 в зарубежном журнале); 10 публикаций в сборниках конференций и конгрессов, из них 2 в зарубежных изданиях. Подано 6 заявок на изобретение, на которые получены положительные решения формальной экспертизы.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на заседаниях Казахстанского Радиологического Общества (г. Астана, 2010-2016), научно-практической конференции молодых ученых и студентов АО «Медицинский университет Астана» (2012-2016), IV, V и VI Евразийских радиологических форумах с международным участием (г. Астана, 2011, 2013, 2015), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в травматологии и ортопедии» (г. Талдыкорган, 2010), «Невском Радиологическом Форуме» (Россия, г. Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2015), II съезде лучевых диагностов Сибирского федерального округа (Россия, г. Томск, 2012), на Европейском радиологическом форуме «ESR-2015» в виде постерного доклада EPOSTM (Electrone Presentation

Online System), г. Вена, Австрия (Poster No.:C-0808), Евразийской школе радиологов «ESOR Astana Tutorial» с международным участием (г. Астана 2014, 2015, 2016) в качестве лектора; на Конгрессе «Здрав-2016» в секции «Лучевая диагностика социально значимых и распространенных заболеваний» (Россия, г. Томск, 2016).

Личный вклад автора в получение научных результатов

Патентно-информационный поиск, набор материала, статистическая обработка, анализ результатов и написание диссертации осуществлены единолично автором.

Автор диссертации лично участвовал в организации лучевого исследования больных гемофилией (рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого и периферического скелета, ультразвуковой остеометрии пяточной кости), а также в мониторинговании состояния костной плотности исследуемых больных. Анализ результатов лучевого исследования у данных больных, создание базы данных, обработка полученного материала также осуществлялась лично автором диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, включает перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, представленный 318 источниками: на русском языке – 179 и на иностранном – 139. Текст изложен на 282 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицы, 64 рисунка и 13 приложений.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гемофилия – эпидемиология, состояние диагностики и лечения

В стратегии развития РК «Казахстан – 2030» одними из основных долгосрочных приоритетов государства являются здоровье и благополучие граждан [49, 149]. На сегодняшний день актуальной проблемой современной медицины, в том числе и в нашей стране, являются заболевания опорно-двигательного аппарата, которые ведут к снижению качества жизни людей из-за постоянных болей, нарушения функциональной активности, потери свободы перемещения, тем самым отягощают жизнь не только самого больного и его семьи, но и общества в целом [24, 172, 173]. Одним из таких патологических состояний опорно-двигательной системы является развитие кровоизлияний в суставы у больных гемофилией [4, 8, 100].

Гемофилия – это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свёртываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием факторов свертывания крови VIII или IX [4, 168, 292]. Наследуется гемофилия по аутосомно-рецессивному признаку, сцепленному с половой X-хромосомой, при этом наследуются один и тот же тип гемофилии и одинаковая тяжесть заболевания [2, 78, 224]. Существуют два типа гемофилии, которые обусловлены различными молекулярными дефектами. У пациентов с гемофилией А (самый распространенный тип гемофилии, составляет 80-85% всех случаев заболевания) отсутствует, снижен или нарушен синтез FVIII, а у пациентов с гемофилией В аналогичные нарушения касаются фактора FIX [2, 16, 32, 205, 207, 211, 230, 272, 274]. В 30-40% случаев больные гемофилией имеют спорадическую форму, которая обусловлена патологической мутацией гена [46, 62, 74, 276].

К настоящему времени исследователями из разных стран мира идентифицировано свыше 3000 генных дефектов, ведущих к гемофилии А [140].

Распространенность гемофилии А в большинстве стран составляет 10-14 больных на 100 000 мужчин, при этом соотношение гемофилии А и гемофилии В составляет в среднем 1 : 4 [78, 109, 300, 301, 303]. По данным Всемирной федерации гемофилии в мире проживают 110 000 людей с гемофилией, из них гемофилией А в среднем страдают 30-100 из 1 млн. человек [40, 168, 181, 199, 203, 205, 233, 244, 303, 305, 309].

Среди женщин гемофилия А встречается редко, ею страдают лишь девочки, рожденные от больного мужчины и женщины-носителя гемофилии [168, 173, 199], либо женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера и др.), у некоторых женщин-носителей мутации гена фактора свертывания крови FVIII или фактора свертывания крови FIX могут быть клинические проявления [78, 276].

По данным Минздрава Российской Федерации (РФ) за 2014 год всего зарегистрировано 8282 больных гемофилией, из них с гемофилией А – 5801, гемофилией В – 992, и 1491 больных болезнью Виллебранда [52].

Количество больных гемофилией относительно невелико, эта патология относится к орфанным заболеваниям [59, 60, 73]. В Казахстане зарегистрировано 770 больных, страдающих гемофилией. Распространенность гемофилии в Казахстане: гемофилия А – 9,2 на 100 тыс. мужского населения, гемофилия В – 1 на 100 тыс. мужского населения [41]. Около 70% больных страдает тяжелыми и среднетяжелыми формами течения гемофилии, при которых поражения опорно-двигательного аппарата носят прогрессирующий характер и служат основной причиной ранней инвалидизации [104, 114].

Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Гемофилию следует подозревать при появлении у людей легко развивающихся экхимозов и гематом в раннем детстве, спонтанных кровотечений, особенно в суставы, а также мышцы и мягкие ткани; длительных кровотечений после травмы или хирургического вмешательства. У лиц, страдающих легкой формой гемофилии, кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

Степень тяжести нарушений свертывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит, как правило, от уровня активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания [18, 19, 20, 74].

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX и одинакова для гемофилии А и В: по тяжести заболевания гемофилия разделяется на легкую, средней тяжести и тяжелую. В настоящее время для унификации научных исследований Научный подкомитет по FVIII и FIX Комитета по научным исследованиям и стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) рекомендует тяжесть гемофилии классифицировать по прокоагулянтным уровням факторов в крови, а не по клиническим проявлениям заболевания [4, 187]. Тяжесть гемофилии определяется уровнем активности дефицитного фактора свертывания крови, которое выражено в процентах от средней обычной свертывающей активности как 100%. У больных тяжелой формой уровень активности фактора в крови менее 1%. Кровотечения при тяжелой форме чаще всего бывают спонтанными или вызванными незначительной для здорового человека травмой. При среднетяжелой форме гемофилии активность фактора свертывания крови от 2 до 5%, при этих значениях возможны спонтанные кровотечения либо сильное кровотечение при травме или хирургическом вмешательстве. При легкой форме гемофилии уровень дефицитного фактора свертывания крови выше 5%, но при данной форме возможно возникновение тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах [13, 14, 15, 60, 110, 174, 307, 309].

Около 70% пациентов страдает тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии, в то время как среди больных гемофилией В эта группа пациентов составляет около 36% [6, 8, 20, 204]. При гемофилии А и В поражается одна и та же ступень каскада свертывания крови (образование внутренней теназы), поэтому пациенты имеют схожие клинические проявления [18, 67, 204, 254, 257]. Они включают в себя спонтанные кровоизлияния в суставы и мышцы, кровотечения в брюшную полость и плевральную полость, повторяющиеся желудочно-кишечные

и продолжительные почечные кровотечения [13, 16, 60, 110, 174, 307, 309].

На сегодняшний день единственным методом лечения гемофилии, позволяющим избежать ранней инвалидизации и, более того, смерти от кровотечений, является заместительная терапия – это регулярное внутривенное введение отсутствующих в крови факторов свертывания [1, 102, 108, 174, 180, 226, 297]. На протяжении нескольких десятилетий для этой цели использовали вируснеинактивированные препараты: свежемороженную плазму, криопреципитат. Лечение этими препаратами осуществлялось в заниженных дозировках, только по факту возникновения кровотечения, и осложнялось развитием инфекционных осложнений у реципиентов. Широкое применение современных препаратов заместительной терапии позволяет в настоящее время спасать жизнь больного гемофилией, и кроме этого, выполнять в плановом порядке оперативное лечение разной сложности [1, 59, 173, 174, 259].

С 2009 года в Республике Казахстан (РК) гемофилия вошла в перечень заболеваний, подлежащих бесплатному лекарственному обеспечению из средств республиканского бюджета. В последующие годы наблюдается постоянный рост объема целевого трансферта, выделяемого на закупку препаратов факторов свертывания для больных гемофилией. Так, если в 2009 году объем бюджета составлял около 24 млн. долларов, то в 2013 году выделено уже 49 млн. долларов, и, соответственно, количество международных единиц на одного жителя нашей страны возросло с 2,8 до 5,8. Подобный уровень лекарственного обеспечения сравним с показателями ряда стран Западной Европы и России [1, 60, 106].

При достаточном количестве лекарственных средств больной гемофилией может вести полноценную жизнь: учиться, работать, создать семью, то есть являться полноценным членом общества и приносить пользу своей стране. Но по-прежнему недостаточное обеспечение антигемофильными препаратами приводит к ранней инвалидности в первую очередь детей и молодых людей, страдающих гемофилией. И хотя усилиями ученых, врачей, Всемирной организации здравоохранения, Всемирной федерации гемофилии, Общества больных гемофилией, Общественного объединения «Казахстанская Ассоциация инвалидов

– больных гемофилией» – сегодня диагноз «гемофилия» перестал быть смертным приговором, но это не повод расслабляться, ведь до окончательной победы над этим заболеванием еще далеко [136].

Широкое применение современных препаратов заместительной гемостатической терапии позволяет в настоящее время не только спасти жизнь больного гемофилией, но и выполнять в плановом порядке хирургические вмешательства любой сложности [73, 151, 206, 233, 240, 278, 280, 287, 294, 295, 314].

Однако, частота осложнений геморрагического характера в послеоперационном периоде у пациентов, страдающих гемофилией, составляет 23,5% от числа всех послеоперационных осложнений [44, 173], а при достижении целевых значений гемостаза частота послеоперационных осложнений геморрагического характера у больных гемофилией достигает 32% от числа всех послеоперационных осложнений [318].

Итак, неверно было утверждение о том, что введение дефицитных факторов свертывания больным гемофилией переводит их в разряд «обычных» пациентов [173].

У значительной части больных гемофилией стандартные методы контроля и подбора терапии не являются достаточно эффективными для создания необходимой им индивидуальной схемы терапии, что проявляется во взрослом возрасте в виде формирования гемофилической артропатии или периодически повышенной склонности к тромбозам (после введения препарата фактора) [173, 221, 252, 292, 310].

Впервые в РК комплексная диагностика и лечение пациентов с гемофилическими артропатиями крупных суставов организовано в Акционерном обществе (АО) «Республиканский научный центр неотложной помощи» (ныне АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии»), где на базе отдела политравмы и восстановительной ортохирургии было создано специализированное отделение и начали оказывать высокоспециализированную медицинскую помощь пациентам с гемофилическими артропатиями, внедрив

методику эндопротезирования суставов (под руководством д.м.н. Е. Т. Жунусова). Таким образом, это первая клиника на территории Центральной и Средней Азии и вторая на пространстве стран независимых государств (СНГ) после Гематологического научного центра Российской академии медицинских наук (ГНЦ РАМН) РФ, занимающаяся данной орфанной патологией [114].

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан на 2013 год из 770 казахстанцев, больных гемофилией – 284 взрослых. Средняя продолжительность жизни у этих пациентов 35-40 лет, если своевременно не оказывать им медицинскую помощь, с этой целью в республике в г. Алматы были открыты специализированные медучреждения для лечения гемофилии – первый детский центр по лечению гемофилии в 2012 году, Центр гемофилии для взрослых – в 2013 году [148, 149].

На сегодняшний день в Казахстане доля рекомбинантных препаратов составляет порядка 33%. Для сравнения приведены цифры по данным Российских ученых: доля рекомбинантных препаратов в России составляет около 30% [136], в 2016 году планируется довести их долю до 50%, так как для их производства не нужны доноры, эти препараты безопасны, не вызывают ингибиторные формы, что доказано в России и других странах. Соотношение развития ингибиторных форм гемофилии примерно одинаково как от плазматических, так и от рекомбинантных препаратов, предсказать ту или иную форму не представляется возможным. При этом у рекомбинантных препаратов последнего поколения, в которых не используется кровь человека и не задействованы белки, в 100% отсутствует вероятность передачи вируса [62, 136].

По литературным данным на сегодня картированы гены, которые могут контролировать синтез факторов VIII или IX и отвечать за развитие гемофилии. Наиболее характерным и специфическим симптомом при гемофилии является развитие кровоизлияния в крупные суставы – гемартроз. И возможным пусковым механизмом кровотечения является нарушение проницаемости сосудов на фоне инфекции. В результате этого появляются самопроизвольные кровотечения диapedезного типа [19, 153, 154].

Гемартрозы крупных суставов появляются тем раньше, чем тяжелее форма гемофилии. Из общего числа кровоизлияний гемартрозы составляют 70-80%, гематомы – 10-20%, кровоизлияния в центральную нервную систему – менее 5%, гематурия – 14-20%, желудочно-кишечные кровотечения – около 8%. Чаще всего первые гемартрозы возникают в возрасте 1–8 лет и являются следствием травмы [7, 8, 47, 60, 106, 109, 152].

Поражение опорно-двигательного аппарата является одним из наиболее значимых проявлений гемофилии, определяющим степень инвалидизации больных и их трудоспособность [9, 17, 133, 301].

В развитии артропатии при тяжелой форме гемофилии значительную роль играет активация кровоизлиянием агрессивных биологических механизмов воспаления и оксидативного стресса, таким образом, с высокой частотой развивается гипергомоцистеинемия. Генез гипергомоцистеинемии наиболее вероятно обусловлен как полиморфизмом гена метилентетрагидрофолат редуктазы, так и инфекционным поражением печени (вирус гепатита С). Дальнейшее исследование будет направлено на уточнение данных о влиянии гипергомоцистеинемии на развитие артропатии и течение заболевания [146].

У большей части пациентов, страдающих гемофилией, возникают грубые изменения суставов, костей и мышц в результате повторных кровоизлияний и развитие, вследствие этого, хронического воспалительно-деструктивного процесса [4, 20, 222, 284]. Однако патофизиология гемофилического артроза в полной мере не ясна. Поэтому изучение механизмов развития гемартрозов позволит найти пути к их эффективной профилактике и лечению [9, 53, 100, 133, 200, 311].

Принадлежность гемофилии к орфанным заболеваниям обуславливает отсутствие опыта ведения этих больных у практикующих врачей [18, 19, 20, 43, 54, 75, 168, 176, 303]. По этой причине врачи общей практики и общехирургических стационаров мало знакомы с подобного рода патологией. Малочисленность пациентов приводит к частым ошибкам как на диагностическом, так и на лечебном этапе. В доступной отечественной и

зарубежной литературе встречаются спорадические описания единичных клинических наблюдений или масштабные исследования, касающиеся эффективности и безопасности различных препаратов заместительной гемостатической терапии [108, 173]. Полноценная стратегия оказания хирургической помощи больным гемофилией практически отсутствует в настоящее время [5, 10, 14, 54, 91, 153, 205]. Для разработки стратегии лечения хирургических заболеваний у больных гемофилией Шутовым С. А. и соавт. (2015) был представлен анализ геморрагических и гнойно-септических послеоперационных осложнений у пациентов, страдающих гемофилией, и были обоснованы рекомендации по снижению их частоты, а также предложено выполнение сочетанного оперативного вмешательства при выявлении нескольких конкурирующих заболеваний, требующих хирургического лечения [173]. Однако оказание неотложной хирургической помощи у больных гемофилией до настоящего времени – одна из самых трудных и до конца не решенных проблем как гематологических, так и общехирургических стационаров, куда нередко экстренно госпитализируются пациенты с данной патологией [97, 175, 213, 255].

1.2. Особенности развития гемофилических артрозов

Повторные кровоизлияния в суставы вызывают продуктивно-деструктивное воспаление, что приводит к дегенеративным изменениям суставов и анатомо-функциональной системной неполноценности опорно-двигательного аппарата [8, 9, 19, 20, 21, 22, 23, 100, 133, 202, 283, 286].

При остром гемартрозе происходит пропитывание всех слоев синовиальной оболочки кровью с образованием подсиновиальных и внутрисиновиальных гематом [133, 164, 165, 188], вследствие чего возникает гиперемия синовиальной оболочки и гиперплазия её сосудов – это явления асептического воспаления [69, 150, 309]. Гемартроз сочетается с локальным нейтрофилезом, в синовиальную жидкость происходит выход таких лизосомальных ферментов как лизоцим, гиалуронидаза, протеиназа, которые вызывают лизис суставного хряща [72, 223,

226, 227]. После повторных кровоизлияний в суставы развивается гиперплазия синовиальной оболочки с трансформацией рецидивирующего гемартроза в хронический постгеморрагический иммунный синовит, который становится основой последующего прогрессирования гемофилической артропатии [31, 131, 202]. В 17% случаев происходит формирование вторичного ревматоидного синдрома [20, 133], при исследовании внутрисуставного содержимого появляются более ранние признаки иммунно-воспалительных сдвигов по сравнению с показателями периферической крови [4, 23, 164]. Следствием иммунного синовита является гиперплазия синовиальной оболочки, возникающая после четырех–пяти кровоизлияний в сустав [36, 72, 141]. Из-за гиперплазии синовиальная оболочка нередко легко ущемляется между суставными поверхностями, происходит травматизация краевыми костными разрастаниями, хрящевыми фрагментами, это приводит к повторным геморрагиям как при обычных нагрузках, так и в покое [8, 72, 100, 172].

При отсутствии или неэффективности лечения острого гемартроза процесс переходит в стадию хронического гемосиновита и приводит к изменениям структуры клеток покровного слоя, набуханию межуточного вещества, увеличению гиперемии синовиальной оболочки с нарастанием гиперплазии её сосудов. В результате чего происходит утолщение синовиальной оболочки, увеличение ее площади, образование на ней бугристых, полиповидных разрастаний с признаками слоистого наложения фибрина [36, 265, 309]. Итак, основным источником внутрисуставных кровоизлияний при гемофилических артрозах является изменённая синовиальная оболочка. После ранней синовэктомии повторные внутрисуставные кровоизлияния возникают реже [165, 167].

Повторные рецидивирующие внутрисуставные кровоизлияния пропитывают все артикулярные ткани кровяным пигментом – гемосидерином с дальнейшим замещением синовиальной оболочки грануляционно-фиброзной тканью. В результатах гистологического исследования синовия после синовэктомии выявляются массивные отложения гемосидерина, которые способствуют

гиперплазии синовиальной оболочки, развитию вторичного иммунного воспаления и рецидивам кровоизлияний в суставы [23, 26, 27, 28, 30, 150, 159, 261, 309].

Ранние изменения костной ткани происходят в области метаэпифизарных зон и проявляются усилением явлений оссификации росткового хряща и деформацией эпифизов костей [100, 142, 143, 144]. На рентгенограммах определяются неравномерность ширины суставной поверхности кости, смещение плоскости и увеличение протяжённости ростковых зон, изменение сроков появления ядер окостенения, признаки синостоза метаэпифизарных ростковых зон поражённых суставов [155].

Для оценки тяжести поражений суставов у больных гемофилией используют клинико-рентгенологическую классификацию Новиковой Э. З. (1967), в которой различают четыре стадии гемофилического остеоартроза [100, 298]. Все изменения, характерные для каждой стадии гемофилического артроза, учтены в данной классификации и используются до сих пор в классической рентгенологии.

Итак, на первой стадии отмечается увеличение объёма сустава за счёт кровоизлияния. В «холодном» периоде функция сустава не нарушена, но рентгенологически могут обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы, умеренный остеопороз (ОП) суставных концов. На второй стадии определяются характерные изменения в субхондральном слое эпифизов – краевые узур, образование субхондральных кист; видны небольшие краевые дефекты на боковых поверхностях суставных концов от локального воздействия гематом; остеопороз прогрессирует; объём движений в суставе уменьшен. На третьей стадии сустав значительно увеличен, деформирован, имеется гипотрофия мышц; амплитуда движений резко ограничена; рентгенологически определяется деформация суставных концов, разрушение субхондрального слоя, сужение суставной щели, краевые костные разрастания, выражен остеопороз. На четвёртой стадии функция сустава полностью утрачивается, суставная щель резко сужена или отсутствует; отмечается выраженный склероз субхондрального слоя кости и кистовидная перестройка эпифизов. В дальнейшем присоединяются различные

экстраартикулярные изменения костной ткани: субпериостальные гематомы, обширные кистозные полости, экзостозоподобные образования, патологические переломы костей, а также гемофилические псевдоопухоли [17, 100, 298].

Исходным этапом гемофилической артропатии являются регрессивные изменения в суставе, рубцовая облитерация синовиальной полости, переход остеопороза в хроническую атрофию костной ткани [17]. В метаэпифизах репаративные процессы вызывают сглаживание узурированных поверхностей, уменьшение или исчезновение субхондральных кист [161]. При этом прогрессирует тугоподвижность суставов с исходом в фиброзный, а иногда в фиброзно-костный анкилоз. В результате формируются инвалидизирующие контрактуры с обездвиживанием больных.

Гемофилические артропатии проходят последовательно сменяющие друг друга этапы, которые нашли отражение в классификации Андреева Ю. Н. (1988) [4]. Разработана классификация гемофилических артропатий Распоповой Е. А. (1991) [112], которая включает:

1. острый гемартроз (первичный, рецидивирующий);
2. постгеморрагический иммунный синовит – острый, подострый, хронический (синовиально-экссудативная фаза, синовиально-адгезивная фаза), вторичный ревматоидный синдром;
3. деформирующий остеоартроз (экссудативно-геморрагический, продуктивно-пролиферативный, облитерирующий);
4. анкилоз.

По мере прогрессирования костно-суставного процесса нарастают явления регионарного остеопороза эпиметафизов, которые наиболее отчётливо проявляются в ядрах окостенения [95]. Отмечаются фиброзные изменения эпифизов в зонах, прилегающих к костно-хрящевым узурам, и кровоизлияния непосредственно в костный мозг, что также меняет архитектуру костной ткани. В веществе костного мозга наблюдаются дистрофические изменения с формированием кистозных полостей [112, 129, 130, 150, 237].

Таким образом, в развитии гемофилических артрозов особую роль играют

рецидивирующие внутрисуставные кровоизлияния, постгеморрагическое воспаление, в результате которых на начальных стадиях изменению подвергаются мягкотканые артикулярные структуры. Дальнейшее прогрессирование суставного процесса у больных гемофилией приводит к переходу деструктивных изменений на костные артикулярные структуры с присоединением экстраартикулярных поражений, вследствие этих изменений происходит значительное нарушение функции сустава вплоть до инвалидизации больных [129].

1.3. Клиника, течение гемофилических артрозов, оценка функциональных изменений и качества жизни пациентов

Для клинической картины при гемофилии характерно развитие кровотечений, которые зависят от степени тяжести гемофилии [189, 191].

По классификации кровотечения делятся на тяжелые (суставы – гемартрозы, мышцы или мягкие ткани, слизистые полости рта, носа, мочевыделительной системы) и жизнеугрожающие (центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, шея и горло, забрюшинная гематома) [173, 176].

У больных тяжелой формой гемофилии поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые, реже тазобедренные, плечевые и лучезапястные суставы [62, 74, 88].

Течение гемофилической артропатии включает в себя три фазы:

- 1) острое кровоизлияние в полость сустава, выраженный болевой синдром, ограничение движений, на рентгенограммах при первых кровоизлияниях в острую фазу костные изменения еще не выявляются;
- 2) синовит, патологические изменения синовиальной оболочки, суставного хряща;
- 3) формирование деформирующего остеоартроза и контрактур, четко видимые на рентгенограммах [4].

Деформирующий остеоартроз формируется у больных на поздних стадиях патологического процесса, когда происходит фиброзное перерождение синовиальной оболочки. Экссудат в суставе больше не накапливается.

Обострения гемартрозов отмечаются реже, подвижность в суставе прогрессивно уменьшается. В малоподвижных коленных суставах кровоизлияния, визуализирующиеся как отдельные, окруженные фиброзной капсулой кисты, локализующиеся в верхнем и боковых заворотах, в области межмышцелковой ямки, а также в толще гипертрофированной капсулы. Кистозные изменения приводят к повреждению костных структур и дальнейшему прогрессированию патологического процесса. Возможны патологические переломы длинных трубчатых костей вследствие атрофических и кистозных изменений, которые сопровождаются обширными расслаивающими гематомами [129].

Деформирующие остеоартрозы оказывают влияние на динамику всего опорно-двигательного аппарата: происходит изменение осанки больного, искривление позвоночника и таза, развиваются гипотрофия мышц и остеопороз [8]. Длительная неправильная установка стопы способствует вальгусной деформации коленного сустава и образованию стойкой контрактуры в голеностопном суставе по типу «конской стопы». У больных гемофилией могут наблюдаться длительные кровотечения при травмах и операциях [62, 138, 189, 191]. Все хирургические вмешательства у больных гемофилией, включая диагностические инвазивные процедуры (пункционная биопсия), проводятся с применением гемостатической терапии препаратами факторов свертывания VIII или IX [5, 62, 191].

Тяжелым осложнением гемофилии является образование гемофилических псевдоопухолей, которые имеют монооссальную локализацию, часто поражают эпифизы бедренных и большеберцовых костей, а также пяточные и подвздошные кости [6, 17, 71, 175, 209].

Одним из наиболее сложных для диагностики проявлений гемофилии является кровотечение в забрюшинное пространство с формированием гематомы. Для больных гемофилией, как и при иных заболеваниях, протекающих с нарушением плазменного звена гемостаза, остро возникшая спонтанная забрюшинная гематома является наиболее частой патологией, с которой приходится дифференцировать заболевания брюшной полости, требующие

неотложной операции [71, 175, 192, 209, 297].

Ю. Н. Андреев (1988) разработал классификацию гемофилических псевдоопухолей на основе клинических, рентгенологических и морфологических данных. Процесс превращения гематомы в псевдоопухоль подразделяется им на три фазы: 1 фаза – начальная (обратимая); 2 фаза - необратимая; 3 фаза – осложнения [4]. Обратимая фаза характеризуется формированием вокруг гематомы грануляционного вала, а фаза необратимая – осумкованием гематомы в фиброзной капсуле (чаще через 3-6 месяцев от момента возникновения гематомы). Псевдоопухоль в этой фазе представляет собой ложную геморрагическую кисту. При отсутствии соответствующей помощи псевдоопухоль может достигать гигантских размеров, сдавливать и разрушать окружающие ткани, вызывать параличи и непроходимость полых органов. Фаза осложнений зависит от локализации псевдоопухоли. Самые частые осложнения при любой локализации - компрессия сосудов, нервных стволов, деструкция прилегающих тканей, кровотечения, реже нагноения [134].

По данным литературы в странах, где уже в течение длительного времени профилактическую гемостатическую терапию, диагностику и специализированную помощь больным гемофилией проводят в достаточном объеме, абдоминальные гематомы и сопровождающие их осложнения развиваются, по разным данным, в 0,3-14,2% всех известных случаев обострений геморрагического диатеза у этой категории пациентов [41, 192, 209]. В России и нашей стране публикации с изложением системного анализа данной проблемы малочисленны [173].

Во многом прогноз дальнейшего качества жизни у больных гемофилией, перенесших хирургическое вмешательство, основывается на индивидуальных особенностях резорбтивно-репаративных процессов [173, 175, 177].

Оценка исходов лечения и повреждений суставов невозможна без использования методов, учитывающих не только функциональное состояние и объективные клинические симптомы, но и субъективное мнение пациента [15]. Для подобных целей применили шкалы WOMAS [217], ICRS [236], Goldberg [270]

и шкалу оценки качества жизни SF-36 [312], позволяющую оценить влияние патологии на социальный статус больного.

Качество жизни пациента отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья и те негативные изменения, которые происходят или могут произойти в связи с заболеванием. Проще говоря, «качество жизни» – это субъективный показатель, который подсчитывается самим пациентом и отражает степень его удовлетворенности своим физическим, психологическим, социальным и умственным состоянием. Оценка качества жизни охватывает 3 основные сферы человеческой жизнедеятельности: физическую сферу, отражающую такие факторы как боль, способность к движению, выполнение повседневных задач и т. д.; психическую сферу (чувственное восприятие, счастье, самоуважение, тревога и т. д.) и социальную сферу (взаимодействие с другими людьми в социальной сфере, дружба, степень одиночества и т. д.) [46, 52, 299].

Общеизвестен тот факт, что при адекватной и своевременной терапии гемофилия перестает быть заболеванием, вызывающим серьезные повреждения опорно-двигательного аппарата и последующую инвалидизацию больных [46, 52, 299].

Образ жизни пациентов, страдающих гемофилией, может и должен быть приближен к образу жизни здорового человека. Формой современного амбулаторного ведения больных, широко распространенной в мире, является «Домашнее лечение» [76, 81, 82, 107].

Пациенты, после необходимого обучения и инструктажа, учатся распознавать ранние признаки кровотечений и самостоятельно внутривенно вводить необходимое количество концентратов факторов свертывания в домашних условиях для купирования уже развившегося кровоизлияния. Такой подход позволяет уменьшить повреждение суставов и избежать развития серьезных осложнений [76, 81].

Впервые в России с 2001 года на базе Диспансерного научно-методического отделения по гемофилии ГНЦ РАМН РФ реализовалась Программа «Домашнее

лечение» для взрослых больных с тяжелой формой гемофилии и болезни Виллебранда [76, 82, 107].

Настоящая работа была проведена совместно с кафедрой клинической психологии Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова под руководством Ариной Г. А., и была посвящена оценке изменения качества жизни больных. Это понятие обычно используется в различных научных направлениях, связанных с изучением человека, – философии, социологии и др. В медицине оно активно используется с начала 90-х годов и отражает разработку целостного подхода к процессу и итогам лечения пациентов с различными заболеваниями, в том числе с гемофилией [107, 196, 197, 245]. Были использованы клинико-психологическое интервью, общеизвестный опросник SF-36, визуально-аналоговые шкалы (ВАШ), психосемантическая решетка оценки соматических ощущений, опросник реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, шкала вегетативной перцепции [76, 81]. Как оказалось, в результате проведенного исследования, программа «Домашнее лечение» помогает избежать развития серьезных осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Положительные изменения выявляются уже через 8 месяцев от начала программы, которые выражаются в улучшении физического самочувствия, сокращении числа осложнений и частоты обращений за медицинской помощью. Наиболее устойчивые изменения складываются в оценке влияния боли, при этом обнаруживается взаимное влияние переживания боли и состояния психологического здоровья. У больных открываются новые горизонты для самореализации (в работе, семье, отдыхе), что приводит к снижению тревожного состояния. Качественные изменения данных параметров приводят к изменению образа жизни больных: повышается трудовой статус, изменяется семейный статус, возрастают мобильность и физическая активность. Таким образом, проведение подобных исследований показывает повышение качества жизни и изменения клинической картины больных на «Домашнем лечении», которые были достоверно позитивными [107, 197, 245].

Шкала KOOS разработана для оценки функции коленного сустава (КС) и

участия пациента в повседневной и активной спортивной жизни. Сочетая в себе черты шкал WOMAC и SF-36, KOOS является весьма удобной, пригодной не только для заполнения специалистом, но и для самоанкетирования пациентами [15].

KOOS, принятая Ассоциацией по проблемам КС, включает 5 основных параметров: оценку интенсивности боли, симптомов, ежедневной и спортивной активности, качества жизни, зависящих от состояния коленного сустава [246, 254, 288, 289]. Однако для внедрения любой шкалы в клиническую практику требуется ее адаптация к специфике национальной системы здравоохранения и тестирование с точки зрения соответствия результатов оценок с другими шкалами [16, 274, 290]. Данный опросник был адаптирован к пациентам с гемофилией: так как эта категория больных, имеющих гемартрозы с детства, ограничивает себя от активных видов спорта, поэтому параметр «спортивная активность» был исключен из перечня опросника.

Для оценки функции тазобедренного сустава (ТБС) обычно используются различные специализированные опросники: Визуально аналоговые шкалы (ВАШ), позволяющие оценить интенсивность боли [70, 79, 83], опросники NAQ, EQ-5D, KOOS, NPB, AIMS-2, SF-36, индекс остеоартрита WOMAS, альгофункциональный тест Лекена, тест Харриса, дающие возможность более полно охарактеризовать болевой синдром и обнаружить связь между выраженностью боли и нарушением функционального состояния больных [3, 83, 99, 163, 179, 184, 185, 235].

В исследовании Чегурова О. К. (2013) проведена оценка функционального статуса с использованием Визуально-аналоговой шкалы – ВАШ (в мм), альгофункционального индекса Лекена (в баллах), «Мак-Гилловского болевого опросника» в модификации В. В. Кузьменко (ранговый индекс боли и число выбранных слов в сенсорной, аффективной и эвалюативной шкалах) [78, 166, 266], теста Харриса (в баллах), опросника WOMAC (для сопоставимости результатов была использована не балльная оценка, а ответы WOMAC по Визуально-аналоговой шкале (в мм) [3]. Доказано, что использованный

оценочный комплекс может быть рекомендован к применению в клиниках ортопедического профиля для дополнительной диагностики функционального статуса пациентов с различными этиопатогенетическими вариантами коксартроза III стадии. Данный комплекс позволяет проанализировать ряд параметров, недоступных для исследования другими клиническими методиками, что является важным в оценке эффективности проведенного лечения [166].

В одной из наших работ для оценки функции ТБС был использован опросник Харриса при асептических некрозах головки бедренной кости [147], который использовали для прогнозирования результатов лечения. Учитывая анализ литературных данных и собственный опыт, для оценки исходов эндопротезирования пациентов при гемофилических артрозах использовался опросник Харриса с целью прогнозирования нестабильности эндопротеза.

1.4. Основные методы лечения гемофилических артрозов

Для гемофилии характерна гематомная кровоточивость и кровоизлияния в крупные суставы конечностей, кроме этого гематомы образуются в глубоких подкожных, межмышечных и внутримышечных слоях, наблюдаются обильные и длительные поздние кровотечения при травмах и операциях [74, 224, 231, 238]. Реже встречаются другие геморрагии, в том числе экстра- и интракраниальные геморрагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости и забрюшинное пространство, гематурия [8, 19, 21, 22, 172].

Выраженность геморрагического синдрома находится в прямой зависимости от уровня факторов VIII или IX в крови, в связи с чем болезнь классифицируется по степени тяжести на следующие группы [19, 23]:

- а) с уровнем дефицитного фактора от 0 до 1% – крайне тяжелая форма;
- б) от 1 до 2% – тяжелая форма;
- в) от 2 до 5% – форма средней тяжести;
- г) с уровнем дефицитного фактора выше 5% – легкая форма.

Основой лечения больных гемофилией является заместительная терапия гемопрепаратами с использованием вирусиинактивированных и рекомбинантных

концентратов факторов свертывания. Благодаря этому значительно увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество [8, 19, 22, 149, 234].

Концентраты факторов свертывания крови VIII (FVIII) и IX (FIX), используемые в современной заместительной терапии при гемофилии, имеют достаточно короткий период полувыведения: 8-12 и 24 часа соответственно. Для снижения риска возникновения спонтанных кровотечений целевые значения активности дефицитных факторов должны составлять 1-5%, что требует частого введения препаратов. Высокая иммуногенность концентратов факторов свертывания крови лимитирует проведение специфической гемостатической терапии [59]. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии включают: внедрение рекомбинантных препаратов, полученных из линии клеток человека с целью снижения иммуногенности, удаление В-домена FVIII для повышения стабильности молекулы белка и более прочного связывания с фактором Виллебранда, удлинения времени полужизни концентратов FVIII/FIX с использованием разных технологий, разработку альтернативных препаратов (Аптамер, моноклональные антитела, антисмысловые олигонуклеотиды). Внедрение принципиально новых технологий в практику лечения больных гемофилией позволит улучшить эффективность и безопасность терапии, а также повысить приверженность больных лечению [59, 192, 262].

Современная заместительная терапия изменила характер течения болезни, ее проявления и осложнения, структуру летальности [4, 6, 11, 13, 17, 45, 88, 129, 138]. Имеющиеся на сегодня подходы к терапии гемофилии увеличивают продолжительность жизни пациентов. До появления современной заместительной терапии средняя продолжительность жизни людей с тяжелой формой гемофилии составляла 11 лет. Средняя продолжительность жизни больных возросла с 33 до 55 лет.

В настоящее время, исключая смертность, связанную с гепатитами В и С, а также ВИЧ, средняя продолжительность жизни больных тяжелой формой гемофилии в странах Европы при получении адекватной медицинской помощи составляет около 60 лет [192, 262, 307]. В 60-70% летальных исходов гибель

больных связана с геморрагическими проявлениями, в остальных случаях преобладают инфекции (ВИЧ, гепатиты), а также онкологические заболевания, циррозы печени [10, 11, 29, 45, 88, 129, 138].

Заместительная терапия не решает всех проблем гемофилии, это диктует необходимость углубленного исследования механизмов формирования основных проявлений и осложнений гемофилии, что способствовало бы ранней диагностике и патогенетически обоснованным подходам к их терапии [176, 200, 202, 210, 219].

Наряду с увеличением продолжительности жизни происходит накопление сопутствующей соматической патологии, болезней «второго порядка», а также увеличение частоты ургентных событий. Несмотря на все усилия специалистов разных профилей, до настоящего времени оказание неотложной хирургической помощи больным гемофилией является одной из самых трудных и до конца не решенных проблем как гематологических, так и общехирургических стационаров, куда нередко пациенты с данной патологией госпитализируются бригадой скорой помощи [97, 175, 177, 213, 239, 240, 244, 250, 255].

Начиная с 1968г. в Центральном научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови (ныне Федеральное государственное бюджетное управление ГНЦ МЗ России) проводятся планомерные исследования по использованию при гемофилии ортопедических и реконструктивных операций на крупных суставах (синовэктомия, артропластика, резекция, эндопротезирование), лечению переломов и обширных псевдоопухолей таза и конечностей [4, 5, 6, 175, 177].

К XXI веку в мире и России общее число операций, производимых больным гемофилией в специализированных клиниках, не превышало 60-70 в год [5, 215, 293].

Возможность эффективно повышать коагуляционный потенциал крови, применяя современные гемостатические препараты, значительно снижает риск оперативного вмешательства и позволяет шире устанавливать показания к операциям различной степени сложности у больных гемофилией [173, 176, 194, 195, 198, 206, 207, 208, 212, 214, 218, 315].

К настоящему времени сложилась ситуация, когда в большинстве своем решены основные проблемы реконструктивно-ортопедического профиля при гемофилии, но отсутствует единая, согласованная концепция оказания всеобъемлющей хирургической помощи [4, 6, 8, 22, 170, 174, 183, 186].

При анализе результатов систематического лечебного и профилактического введения антигемофильных препаратов выявлено, что частота развития артрозов и артропатий при таком лечении не всегда уменьшается в достаточной степени [129, 137]. Кроме того, этот метод лечения может осложниться вирусинфицированностью больных, их аллоиммунизацией и развитием вторичных иммунных нарушений [200, 202].

В лечении и профилактике частых гемартрозов широкое применение нашли хирургическая, радиоизотопная и химическая синовэктомии, дающие значительный эффект в прекращении рецидивирования гемартрозов, однако отдаленные результаты свидетельствуют о быстром развитии контрактур и анкилозов у некоторых больных [112, 129, 134].

На сегодня одним из эффективных методов является локальная инвазивная терапия, которая основана на ранней аспирации внутрисуставного содержимого с последующим введением глюкокортикоидов в полость сустава [4, 8, 9, 19, 20, 22]. Также широко используются методы неспецифической десенсебилизации (курортологическое лечение, плазмаферез) [19, 129]. Однако при уже развившемся гемосидерозе тканей сустава прогрессирование процесса может продолжаться. Поэтому устранение гемосидероза может стать одним из главных звеньев лечения гемофилических артропатий. В литературе обсуждаются лишь два метода такого лечения:

- а) синовэктомия (хирургическая, химическая, радиоизотопная);
- б) артроскопическое удаление отдельных участков синовиальной оболочки с отложениями гемосидерина [4, 8, 9].

Оба метода травматичны, трудоемки и, в той или иной степени, сказываются на функции суставов. В литературе нет четких данных, посвященных решению этой задачи консервативным путем, хотя авторы всех фундаментальных обзоров

по данной проблеме подчеркивают преобладающее значение гемосидероза в прогрессировании гемофилических артрозов [129, 283, 291].

Первая попытка лечения гемофилических артрозов путем фармакологического удаления гемосидерина из тканей суставов в комплексе с заместительной и локальной противовоспалительной терапией с помощью хелатора – дефероксамина была проведена в Алтайском краевом гематологическом центре [22, 23, 31]. Дефероксамин – комплексообразующее соединение, образующее комплексы с трехвалентным железом и алюминием. Хелатные свойства дефероксамина позволяют ему связывать железо из гемосидерина, образуя при этом комплекс ферриоксамин, который выделяется преимущественно с мочой. Этот препарат широко используют при лечении трансфузионного гемосидероза, идиопатического гемахроматоза, гемосидероза при поздней кожной порфирии и других заболеваниях, которые сопровождаются избыточным отложением гемосидерина в тканях и органах [129, 264].

На поздних стадиях развития гемофилического артроза применяется артропластика [4, 8, 9, 63, 129]. При наиболее тяжёлых поражениях опорно-двигательной системы применяются хирургические методы лечения – синовэктомия, синовхейлоэктомия с декомпрессионной капсулотомией, артродезирование суставов, корригирующая остеотомия, фасциотомия, дистракционно-компрессионные аппараты внешней фиксации [4, 8, 9, 63, 112, 129, 268, 269]. Также при лечении гемофилических артрозов применяются кинезотерапия, ультразвук с гидрокортизоном, лазеротерапия, физиопроцедуры и лечебная физкультура [35, 228]. Чаще имеет место сочетание у больных гемофилией патологии сустава с хроническими внутрибрюшными гематомами и другими кровоизлияниями. Поэтому выявлено, что при наличии двух и более заболеваний у больных гемофилией, требующих оперативного вмешательства, целесообразно выполнять сочетанные операции, поскольку нет статистически значимого различия между сочетанными и изолированными операциями в объеме кровопотери, частоте и тяжести осложнений, сроках заживления послеоперационных ран, продолжительности госпитализации при меньшем в 1,2

раза потреблении препаратов заместительной гемостатической терапии [173, 174, 175, 177].

При переломах, наиболее тяжёлых и поздних стадиях гемофилического артроза применяются современные методы ортопедического лечения. Используются аппараты внешней фиксации в режиме дистракции для нормализации формы и функции контрагированного сустава, эндопротезирование сустава [86, 91, 92, 129, 152, 153, 307, 308].

Таким образом, в ортопедической хирургии при наиболее тяжелых поражениях опорно-двигательной системы в ряде случаев применяются хирургические методы лечения – синовэктомия, синовхейлоэктомия с декомпрессионной капсулотомией, артродезирование суставов, корригирующая остеотомия, фасциотомия, дистракционно-компрессионные аппараты внешней фиксации [4, 5, 61, 63, 268, 269]. Одним из наиболее современных и эффективных методов хирургического лечения больных с патологией суставов, в том числе и с гемофилическими артрозами, является эндопротезирование, позволяющее не только избавить пациентов от болей, но и значительно повысить качество их жизни [15, 89].

1.5. Эндопротезирование суставов при гемофилических артрозах

Ежегодно в нынешнее время в разных странах возрастает количество операций эндопротезирования крупных суставов [50, 51, 305]. Этот метод находит все более широкое применение в практике травматологов-ортопедов Казахстана [104, 137]. Мировая статистика свидетельствует, что потребность в эндопротезах составляет 1:1000 населения, т. е. в Республике Казахстан ежегодная потребность достигает 15000 эндопротезов крупных суставов [24, 48].

В результате внедрения в практику высокоэффективных методов лечения в последние десятилетия значительно выросла продолжительность жизни больных гемофилией, резко уменьшилась детская смертность [4, 8, 9, 63, 112, 129, 269].

При остеоартрозах 3-4 стадии, выраженных анкилозах у больных гемофилией применяется эндопротезирование коленных, тазобедренных, локтевых суставов [153, 308]. После хирургического лечения у большинства больных уменьшается боль, улучшается статика и динамический стереотип [93, 305, 308]. Однако в послеоперационном периоде часто встречаются гемартрозы, нагноения, нарушения стабильности эндопротеза [129, 135, 230, 298, 308]. Для операций такого типа необходима эффективная гемостатическая терапия, тщательная хирургическая техника, коагулологический контроль, проведение операций в центрах, имеющих опыт послеоперационной реабилитации [10, 63, 91, 92, 129, 152, 153].

По данным Зоренко В. Ю. (2016)], эндопротезирование является единственным эффективным методом лечения гемофилической артропатии на терминальных стадиях (III-IV стадии) ее развития. В мировой литературе немного сообщений о многолетнем опыте эндопротезирования суставов у больных гемофилией, выполненных в условиях одной клиники (не более 116 эндопротезирований в условиях одной клиники) [64].

Впервые в Российской Федерации стали внедрять эндопротезирование суставов при гемофилии в 2003 г. в Гематологическом научном центре Российской академии медицинских наук (ГНЦ РАМН) г. Москвы [63, 64, 65].

В Российской Федерации сейчас зарегистрировано 15 тысяч больных гемофилией, из них 5 тысяч – в Сибири и на Дальнем Востоке. В Алтайском крае проживает 156 больных гемофилией, и каждый второй взрослый (старше 25 лет) нуждается в операции эндопротезирования, одна операция обходится в среднем в 130 тысяч рублей [98, 178].

В России были приняты государственные программы для поддержки больных гемофилией: «Дополнительное лекарственное обеспечение» (2005), «Семь высокочувствительных нозологий» (2007), в результате их реализации у больных этой категории появилась возможность более эффективного, адекватного и своевременного профилактического лечения, значительно улучшилось качество их жизни, положен задел к снижению инвалидизации больных, страдающих

гемофилией [113, 178]. По данным 2014 года, за 11 лет было прооперировано данным методом 372 пациента с гемофилией – было заменено 550 суставов, что составило 94,2% пациентов, которые благодаря этим операциям отказались от инвалидных кресел и костылей [65]. Гематологический научный центр РАМН г. Москвы имеет большой опыт эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией, так в период с 1994 по 2014 гг. всего выполнено 675 эндопротезирований у 442 больных гемофилией, из них: 552 коленных, 115 тазобедренных, 5 плечевых и 3 локтевых суставов. С гемофилией А было 383 больных, 42 – гемофилией В, 17 больных ингибиторной формой гемофилии. 64 пациентам выполнено эндопротезирование нескольких суставов: у 3 - 4 суставов, у 20 – 3 суставов, у 41 – 2 суставов. У 26 больных гемофилией эндопротезирование выполнено специализированными модульными эндопротезами [64]. У 3% больных гемофилией эндопротезирование осложнилось гнойной инфекцией, у больных ингибиторной формой гемофилии частота инфицирования была значительно выше и достигла 11%. Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза развилась у 5,5%. Перипротезные переломы определялись у 1,5% больных гемофилией и у 3% у больных ингибиторной формой. Частота гнойных осложнений после эндопротезирования в условиях этой клиники ниже, чем по данным мировой литературы (у 7-11,5% больных гемофилией и до 33% у больных ингибиторной формой гемофилии) [64].

В Государственной программе развития здравоохранения «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы одним из приоритетных направлений являлось развитие высокоспециализированной медицинской помощи. Для реализации этой программы в Республике Казахстан с 2004 года разработана первая программа по профилактике кровотечений у детей, больных гемофилией, в 2008 году стартовала аналогичная программа для взрослых, на закупку факторов крови государством выделено более 3 миллиардов тенге [104, 137].

По данным 2011 года на учете у гематологов в Казахстане состоит 618 пациентов с диагнозом «гемофилия», из них 319 – взрослые. Эти больные нуждаются в постоянной медицинской помощи, ведь любое кровотечение из-за

отсутствия жизненно важного фактора свертывания крови может привести к смерти. Порядка 120 человек, а это в основном молодые мужчины, страдают нарушением опорно-двигательного аппарата из-за частых кровотечений в полости суставов, поэтому не имеют возможности самостоятельно передвигаться, используя инвалидные коляски и костыли. Для того чтобы поднять уровень качества жизни этих людей, внедряется программа эндопротезирования. Поэтому вторым шагом в нашей республике стало обеспечение пациентов ортохирургической помощью [104, 137].

В РК впервые в 2010 году организована служба оказания комплексной диагностики и ортохирургической помощи пациентам с гемофилическим артрозом в АО «Республиканский научный центр неотложной помощи» (ныне АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии»), на базе отдела восстановительной ортохирургии и политравмы было создано специализированное отделение, собрана команда из врачей - гематологов, травматологов, врачей лабораторной диагностики, которые неоднократно прошли обучение в России и за рубежом [104, 114, 121]. Проводя высокоспециализированную медицинскую помощь пациентам с гемофилическими артрозами, этот центр стал первой клиникой на территории Центральной и Средней Азии и второй - на пространстве СНГ после ГНЦ РАМН РФ, занимающейся данной орфанной патологией [104, 114].

С точки зрения ортопедии и травматологии, необходимо отметить тот факт, что проведение такого оперативного вмешательства как эндопротезирование крупных суставов пациентам с тяжелым течением гемофилии всегда сопряжено с опасностью развития грозных осложнений, так как в отличие от операций, проводимых обычным пациентам, оперативные вмешательства, проводимые больным с гемофилией, гораздо сложнее [4, 9, 105, 114, 153]. По мнению ряда авторов, сложность проведения эндопротезирования крупных суставов данной категории пациентов можно расценить как 1/10 при тотальном эндопротезировании ТБС и 1/20 при эндопротезировании КС, то есть одна операция, проведенная пациенту с гемофилией, по сложности равноценна 10 или

20 операциям, проведенным обычным пациентам [6, 152].

На сегодняшний день эндопротезирование крупных суставов стало неотъемлемой частью восстановительного лечения больных с гемофилией и поражением опорно-двигательного аппарата, так как не только купирует болевой синдром, но, в той или иной степени, возвращает функциональную активность, повышает качество жизни [4, 9, 63, 152, 153].

Протоколы ортопедической и травматологической помощи больным гемофилией в настоящее время достаточно отработаны [63, 64, 65, 74, 109, 120, 205, 238, 275]. Однако с увеличением количества операций растет и количество осложнений, что вызывает потребность повторных – ревизионных операций [62, 63, 64, 65, 85]

Несмотря на положительные стороны эндопротезирования, возникла новая проблема в ортопедии, названная «стрессовым ремоделированием», отражающая реакцию костной ткани на имплантат (эндопротез) в виде усиления интенсивности резорбции костной ткани в раннем послеоперационном периоде. От качества кости, контактирующей с имплантатом, в значительной степени зависит стабильность эндопротезов [89, 133].

Как показали исследования последних лет, стабильность эндопротезов в значительной степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом [127]. Костная ткань, прилежащая к имплантату, реагирует на него независимо от наличия или отсутствия остеопороза. Реакция костной ткани на имплантат, известная как «стрессовое ремоделирование», проявляется первоначальным усилением резорбции и рассматривается как процесс адаптации к новым условиям. Изменение интенсивности процессов ремоделирования с одной стороны направлено на увеличение массы кости для создания тесного контакта с имплантатом, с другой – становится причиной развития асептической нестабильности, ведущей к повторным оперативным вмешательствам [126].

В литературе имеется множество данных об изменениях МПКТ перипротезной области при эндопротезировании ТБС [33, 126, 127]. Существует категория больных, быстро теряющих костную массу, это именно пациенты после

тотального эндопротезирования ТБС и КС [138, 139].

Информация об оценке МПКТ при гемофилических артрозах в имеющихся литературных источниках малочисленна [20, 21, 132]. Данных об оценке состояния МПКТ при эндопротезировании крупных суставов лучевыми методами диагностики также мало [61, 116, 132]. Это связано с тем, что эндопротезирование суставов, которое больным с гемофилией проводят единичные страны, является одним из сложных реконструктивно-восстановительных операций для этой категории лиц, так как риск кровопотери во время вмешательств очень высокий [62, 114, 116].

Несмотря на это, эндопротезирование является единственным эффективным методом лечения артрозов III-IV стадии. Так, по результатам большого опыта ГНЦ РАМН г. Москва, за 11 лет было прооперировано 372 больных гемофилией и заменено 550 сустава, из них 319 пациентам с гемофилией А, 39 – с гемофилией В, 14 – с ингибиторной формой гемофилии. Большую долю заняли ЭП КС – 447, 94 – ТБС, 4 локтевых и 4 плечевых суставов. Нестабильность эндопротезов развилась у 32 пациентов (5,8%), тугоподвижность – у 6 (2,9%), у 6 – гнойный перипротезит (1%), у 7 – перипротезный перелом (1,3%), из них у 2 развился гнойный перипротезит [65].

Эндопротезирование при соблюдении особенностей проведения операции и послеоперационного периода является эффективным методом лечения гемофилических артрозов, и в 94,2% случаев помогло отказаться от инвалидных кресел и костылей [65].

Чтобы избежать небольшого процента осложнений (5,6%), необходимо вести контроль за состоянием МПКТ после эндопротезирования в раннем и отдаленном периодах. До настоящего времени нет единого подхода к оценке результатов эндопротезирования [129, 132]. В доступной литературе практически нет научно-исследовательских работ по динамическому контролю методами остеоденситометрии за состоянием МПКТ скелета до и после операции эндопротезирования крупных суставов, что позволило бы прогнозировать раннюю нестабильность эндопротезов у больных гемофилией.

Как известно, костная ткань, прилежащая к эндопротезу, реагирует на него независимо от того, есть у больного ОП или нет. Изменение интенсивности процессов ремоделирования с одной стороны направлено на увеличение массы кости для создания тесного контакта с эндопротезом, с другой – становится причиной развития асептической нестабильности, ведущей к повторным оперативным вмешательствам. Именно затянувшийся период резорбции кости, сопутствующие остеопения и ОП становятся причиной последующей нестабильности эндопротеза и ограничения срока функциональной жизни имплантата и сустава в целом [130, 133, 135, 139].

Достаточно часто встречаются случаи, когда из-за дефицита костной ткани или выраженных деформаций дистальных отделов большеберцовой и бедренной костей у пациентов с гемофилией проведение первичного эндопротезирования невозможно. Данная проблема может быть решена с помощью использования модульных эндопротезов. Эти протезы позволяют резецировать эпифизы и, на значительном протяжении, диафизы бедренной и большеберцовой костей, восстанавливая при этом как длину конечности (если требуется), так и ее функцию [96]. Так, в ГНЦ РФ г. Москва при проведении подобных операций были установлены модульные эндопротезы на цементной фиксации 7 пациентам с тяжелой формой гемофилии А. В одном случае (14,2%) в течение года после операции возникла нестабильность бедренного компонента эндопротеза из-за расшатывания ножки эндопротеза в цементной мантии. Было выполнено ревизионное эндопротезирование с заменой бедренного компонента. Результат во всех случаях выполнения тотального эндопротезирования коленного сустава модульными эндопротезами был отличный, средний объем движения составил 70 градусов (исходный объем составлял в среднем 5 градусов) [96].

Таким образом, эндопротезирование крупных суставов имеет свои особенности у больных гемофилией из-за дефицита костной ткани вследствие ОП либо выраженных деформаций суставных концов костей, формирующих коленный сустав, при запущенных формах гемофилических артрозов. Чтобы избежать таких проблем, необходимо проведение дальнейших фундаментальных

комплексных исследований лучевыми методами при эндопротезировании крупных суставов у больных гемофилией, в том числе жителей Казахстана.

Внедрение в практику здравоохранения денситометрических приборов создает основу для скорейшего решения задач, связанных с ОП и его последствиями [137, 222] и требует проведения многоцентровых исследований с использованием современных пакетов статистических программ [123].

1.6. Остеопороз как грозный предиктор нестабильности при эндопротезировании суставов у пациентов с гемофилией

На костно-суставную систему гемофилия оказывает большое влияние, главным образом, посредством гемофилической артропатии. Прогрессирование артропатии вызывает характерные для гемофилии изменения длинных трубчатых костей в виде околосуставного ОП, гипертрофии эпифизов, гипоплазии и атрофии диафизов. Параллельно развивается тугоподвижность суставов, атрофия мышц и осевые деформации. Происходящие нарушения распределения нагрузки и структурно-анатомические изменения костей конечности приводят к возникновению патологических переломов [91].

На сегодняшний день нет точных данных об особенностях репаративного остеогенеза при гемофилии, что существенным образом затрудняет выбор того или иного способа лечения переломов у этих пациентов [91, 92].

Формирование костной мозоли при гемофилии имеет свои отличия [91]: при гемофилии костная мозоль формируется в результате первичной оссификации межотломковой гематомы по мезенхимальному типу. Эта мозоль в процессе созревания высокочувствительна к условиям нестабильности, при этом велика опасность развития псевдоартроза и смещения костных отломков при переломах.

Как показано в работе Мамонова В. С. (2003), факт образования первичной костной мозоли при консолидации диафизарных переломов у больных гемофилией объясняется следующим образом: неполноценный фибриновый сгусток, возникающий при гемофилии в межотломковой гематоме, прорастает сосудами и молодой мезенхимальной тканью, при этом пролиферация

недифференцированных клеток соединительной ткани происходит на плотной основе фибрина. В результате рыхлое заполнение объёма гематомы фибриновым сгустком приводит к рыхлому заполнению этого объёма молодой мезенхимальной тканью. Клетки мезенхимы распространяются по фибриновым волокнам и образуют сетчатую структуру. Внешние механические воздействия в этом случае приводят только к изменению пространственного взаиморасположения клеток, не оказывая воздействия на клетку, необходимого для дифференцировки в направлении десмо- или хондрогенеза. В условиях механического покоя и полнокровия дифференцировка молодых мезенхимальных клеток идёт по направлению остеогенеза. Происходит первичная оссификация по мезенхимальному типу [91].

Эти особенности заживления костной ткани при переломах необходимо учитывать, так как одним из грозных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с гемофилией, наряду с кровотечениями, является перелом перипротезной костной ткани при эндопротезировании вследствие ОП [68,135].

Рабочая группа ВОЗ по изучению ОП в своих рекомендациях полагает, что для «правильной организации специализированной помощи при ОП необходимы четкая структура, эффективные направления работы, достаточное количество финансовых средств, контроль над проводимой работой» [74, 109, 224, 231].

Остеопороз и кистоз в области эпифизов костей являются одними из частых поражений костей у больных гемофилией [8, 58, 74, 100, 109, 112]. Учитывая множественное поражение суставов у больных гемофилией, ОП приобретает распространенный характер. Возникает ОП на самых ранних этапах формирования гемофилического артроза [95, 129, 272]. По мере прогрессирования артроза происходит усиление деминерализации костей с развитием хронической их атрофии и выраженного кистоза, что способствует возникновению внутри- и внесуставных патологических переломов [14, 58, 150]. Поэтому изучение процессов деминерализации костей и метаболизма костной ткани, особенно на основании исследования остеотропных гормонов и маркеров деструкции костей в сыворотке крови, приобретает существенное значение.

По данным Gallacher S. et al. (1994), у больных тяжелой формой гемофилии имело место снижение плотности костной ткани (по результатам денситометрии) в области шейки бедра и поясничном отделе позвоночника (L2-L4), что свидетельствует о наличии диффузного ОП, не связанного непосредственно с поражением суставов [220]. У всех обследованных больных имелась разной степени выраженности дисфункция печени, связанная с вирусным гепатитом. Этот факт, по мнению Gallacher S. et al. (1994), может являться одной из причин развития остеопении у больных гемофилией [220].

Исследование у больных гемофилией уровня паратгормона и дигидроксивитамина D3 в сыворотке крови не выявило достоверных изменений их содержания [220].

В работе Кались А. С. (2012), нацеленной на выявление зависимости снижения МПКТ от уровня дефицитного фактора свертывания крови VIII (IX) у больных гемофилией, выявлено, что снижение уровня МПКТ у пациентов с тяжелой формой артроза более выражено у пациентов с низким уровнем факторов крови VIII и IX [68].

Этиопатогенез остеопении при гемофилии остается на данный момент не вполне ясным. Предполагается, что имеется связь между развитием околоуставного ОП с повышением внутрисуставного давления и компрессией сосудов, снабжающих кровью тканевые структуры, что может привести к резорбции костной ткани [4, 8]. Также у больных гемофилией активация иммунного воспаления в суставах может привести к раннему остеолизису [20, 21, 129, 165]. Такие же изменения, как ранний околоуставной ОП, наблюдаются при ревматоидном артрите, они возникают из-за выработки остеокластактивирующего фактора сенсibilизированными Т-лимфоцитами [129]. Кистовидная перестройка эпифизов костей связана с внутрикостными кровоизлияниями и нарушением амортизационной функции суставного хряща [112, 150, 165]. Иногда наблюдается сочетание выраженной остеопении с образованием атропических кальцинатов и оссификатов, которые приводят к грубым нарушениям минерального обмена и костного метаболизма [22, 23, 314].

Лечение остеопороза проводилось разными схемами, известны методы лечения витамином D в комбинации с другими препаратами с оценкой роли этого витамина [25, 80, 128, 185, 241, 311]. Также впервые проведено курсовое лечение гемофилической остеопении с помощью препарата Миакальцик (кальцитонин лосося) на базе кафедры лучевой диагностики Алтайского государственного медицинского университета, и были получены обнадеживающие результаты [20, 22]. Препарат приводил к снижению пролиферации и ферментативной активности остеокластов, что задерживало развитие ОП [127, 128].

Тем не менее, имеющаяся информация о состоянии костной ткани и ее метаболизме у больных гемофилией пока крайне скудна, что послужило основанием для проведения наших исследований в этом направлении.

Для ранней диагностики остеопоротических изменений костной ткани используются методы остеоденситометрии, в течение последних 25-30 лет «золотым стандартом» считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), позволяющая выявлять изменение состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при ОП [57, 115, 125, 126, 162, 201].

Однако о применении ДЭРА у больных, страдающих гемофилическими артрозами, имеются только единичные публикации. В работах некоторых исследователей [73, 129, 272], обследовавших больных с тяжёлой формой гемофилии с поражением суставов в возрасте от 20 до 50 лет, указано снижение МПКТ у всех больных со стороны проксимальных отделов бедренных костей и поясничного отдела позвоночника, а также у этих больных выявлены системный ОП и остеопения.

Диагностической ценностью рентгеновской остеоденситометрии как «золотого стандарта» диагностики ОП являлось то, что метод выявил остеопению и ОП, наступающие в разные сроки у больных, в зависимости от возраста, стадии артроза, степени разрушения суставных концов и функциональной нагрузки конечности [129, 130].

В ряде работ показано, что контроль степени ОП у больных гемофилией

оптимально осуществлять при комплексном применении ДЭРА и рентгеновской компьютерной томографии. ДЭРА достоверно количественно определяет системный и регионарный ОП и остеопению у больных гемофилией, позволяет оценить изменения МПКТ всего скелета и отдельных его частей, эффективным является применение ДЭРА 1 раз в год, что обусловлено наличием лучевой нагрузки и медленными процессами костного метаболизма [129].

Наряду с рентгеновской остеоденситометрией с целью осуществления раздельной оценки трёхмерной минеральной плотности кости используется количественная компьютерная томография [57, 132, 133], она наиболее информативна при определении местного ОП с уточнением состояния микроархитектоники костной ткани кортикального и трабекулярного вещества. С целью диагностики местного ОП, дифференцированного определения плотности коркового и трабекулярного вещества костей суставов, уточнения микроархитектоники костной ткани, оценки антиостеопоротической терапии рационально применять рентгеновскую КТ в сроки от 6 месяцев до года [132, 133]. В работе Захарова И.С. (2015) было изучено состояние МПКТ методом количественной КТ и выявлены чёткие прогностические критерии, используемые при оценке риска переломов [57].

Как считают многие авторы [126, 162, 261], низкая МПКТ является основным предиктором переломов различной локализации. Так, ранее нами выявлено, что при падении с высоты, не превышающей свой рост, снижение МПКТ на 1 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин почти в 3 раза ($OR=2,51$; 95% ДИ=1,1-5,3), а снижение МПКТ на 2,5 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин в 10 раз ($OR=10,1$; 95% ДИ 2,21-48,9) [120]. Доказано, что прочность кости зависит не только от МПКТ и костной массы, но и от качественных характеристик: микроархитектоники костной ткани, наличия микроповреждений. В последнее время для оценки прочности кости у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости применяли ультразвуковую денситометрию или остеометрию (УЗО) пяточной кости, которая позволила оценить как плотность костной ткани, так и состояние архитектуры,

в совокупности характеризую прочность кости. Костная ткань пяточной кости состоит почти на 90% из губчатой ткани и отражает не только локальный ОП пяточной кости, но и системный ОП скелета. В связи с этим, возникает необходимость проведения анализа количественных параметров УЗО пяточной кости у пациентов с гемофилическим артрозом в разные стадии [125, 147, 169, 317]. В ряде работ при обследовании пациентов с патологией КС выявлено, что важными предикторами нестабильности эндопротеза КС по данным УЗО являются ухудшение прочностных характеристик кости и снижение BQI на 2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности эндопротеза – в 16 раз (OR=16,7; 95% ДИ 2,3-28,2) при деформирующем остеоартрозе и посттравматическом остеоартрозе, в 23 раза при ревматоидном артрите (OR=23,5; 95% ДИ 1,4-56,4) [118, 119]. Литературных данных о выявлении факторов риска у больных гемофилией методом УЗО не найдено.

Лечение ОП у пациентов с гемофилией должно быть нацелено на увеличение плотности костной ткани, своевременную диагностику ускоренной потери костной ткани в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов и подавление или замедление потери костной массы для профилактики нестабильности эндопротеза [114]. Общая социально-экономическая выгода, проистекающая из лечения ОП у пациентов с гемофилией важна, поскольку улучшает качество жизни пациентов после столь сложной операции эндопротезирования суставов, ведет к профилактике нестабильности компонентов эндопротеза, и сдерживает рост расходов на лечение тяжелой нетрудоспособности, вызванной столь же тяжелым заболеванием.

В настоящее время в Казахстане оснащенность остеоденситометрами остается низкой. Среди врачей различного профиля отмечается низкое знание и понимание актуальности проблемы. В то же время, проводимое дорогостоящее оперативное лечение – эндопротезирование крупных суставов зачастую проводится без учета исходного состояния костной ткани и не включает профилактическое лечение антиостеопоротическими препаратами, что приводит к высокому проценту неудовлетворительных результатов [114].

Помимо низкой оснащенности средствами диагностики ОП остается проблемным вопрос обеспечения больных медикаментозным лечением антиостеопортическими препаратами, наряду с препаратами для лечения гемофилии. В мире высокая стоимость лечения ОП обусловлена большей частью дороговизной препаратов. Учитывая, что большинство лиц, страдающих остеопорозом, старше 50 лет, то эффективное лечение становится малодоступным [137]. Поэтому ранняя профилактика – выявление лиц с остеопорозом, позволит снизить затраты на длительное лечение ОП у пациентов с гемофилией.

1.7. Современное состояние лучевой диагностики гемофилических артрозов

Одной из ведущих проблем современной медицины является своевременная диагностика гемофилических артрозов, особенно на ранних стадиях их формирования, когда адекватная терапия ещё может существенно повлиять на прогноз эволюции заболевания [26, 27, 156, 157]. В течение длительного времени основным методом диагностики гемофилических артрозов и контроля за их лечением, кроме клинико-лабораторных данных, оставался рентгенологический метод [100, 129, 130, 161].

В работах различных авторов показано, что рентгенологическая картина суставных изменений зависит от ряда факторов: тяжести гемофилии, возраста больного, объема излившейся крови, частоты геморрагии, методов лечения и их своевременности, осложнений, стадии суставного процесса и других факторов [36, 100, 158, 161, 216, 247, 260]. В большом числе публикаций показано, что стандартная рентгенография суставов позволяет оценить состояние эпифизов, метафизов и диафизов костей, определить ширину суставной щели, сроки появления ядер окостенения, диагностировать внутрисуставные переломы и псевдоопухоли [5, 9, 37, 129].

Однако стандартная рентгенография не позволяет четко выявлять наличие жидкости в полости сустава и изменения его мягкотканых компонентов - хрящевых структур, связок, синовия, периартикулярных тканей. Оценивать их

состояние приходилось по малонадежным косвенным признакам [94, 129, 276]. Раннее вовлечение в патологический процесс рентгено-негативных мягкотканых структур суставов, играющих пусковую роль при гемофилической артропатии, потребовало использования других лучевых методик для диагностики указанных поражений. Одним из таких методов является контрастная пневмоартрография [4, 8, 9, 94, 150, 165]. Данный метод позволяет верифицировать изменения со стороны суставных хрящей, менисков, связок, определить объем и конфигурацию суставной полости [9, 36, 150].

Используя пневмоартрографию, Ю. А. Андреев и соавт. (1990), Е. С. Вишневская и соавт. (1991) впервые описали рентгенологическую семиотику хронического синовита у больных гемофилией [4, 9, 36]. Полученные авторами данные позволяют рассматривать контрастную артрографию в качестве информативного метода исследования суставов у больных гемофилией, что подтверждено исследованиями и нашего центра [150, 164]. Однако эта методика является инвазивной и не дает информации о состоянии периартикулярных тканей [150, 164].

Рядом авторов показана клиническая ценность артросцинтиграфии с помощью ^{99m}Tc -пертехнатата при гемофилических артропатиях [94, 130, 150]. Важным преимуществом использования данного метода является возможность оценки при одном исследовании пораженности всех суставов одновременно при однократном введении радиофармпрепарата, что невозможно сделать с помощью обычного рентгенологического обследования из-за высокой лучевой нагрузки [20, 21, 22].

В целом, рентгено-радионуклидные методы исследования, несмотря на некоторые их достоинства, не позволяют детализировать поражение тканей сустава, особенно его мягкотканых структур, поражающихся на самых ранних этапах развития артропатии. Мала их информативность и в отношении выявления экстраартикулярных поражений. Кроме того, многократное применение данных методов неизбежно приводит к чрезмерной лучевой нагрузке [20], что крайне нежелательно, особенно в детском возрасте.

Своевременная диагностика суставных изменений при гемофилии на ранних стадиях способствует назначению адекватной терапии, которая может существенно повлиять на прогноз эволюции заболевания [11, 133]. Благодаря развитию новых технологий появились новые возможности выявления изменений в костно-суставном аппарате и мягких тканях у больных гемофилией с помощью цифровых рентгеновских аппаратов, КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ, сцинтиграфии [26, 111].

Применение неионизирующих лучевых исследований, способных определять состояние рентгеннегативных структур, является важным перспективным направлением в исследовании опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Однако литературные данные, описывающие использование при гемофилии таких методик, как, в частности, МРТ, сонография, термография, пока крайне скудны и не носят систематизированного характера [30, 55].

В связи с этим, на сегодняшний момент остаются актуальными вопросы ранней диагностики, своевременной терапии гемофилических артропатий, а также оценки эффективности лечебных мероприятий с помощью лучевых методов исследования. Кроме этого, настоящий этап развития современной медицины диктует необходимость оптимального использования лучевых методов исследования поражений суставов у больных гемофилией, руководствуясь безвредностью, наибольшей информативностью и доступностью [26, 27, 100, 129, 130, 157, 161].

МРТ позволяет наиболее рано и достаточно точно идентифицировать изменения в суставах и периартикулярных тканях при гемофилических артропатиях [30, 55]. А. В. Брюханов (1996) впервые в России внедрил МР-диагностику гемофилических артропатий, дополнил характеристику симптомов, стадий поражений суставов у больных гемофилией, впервые описал феномен реконверсии костного мозга длинных трубчатых костей у больных гемофилией, оценил эффективность лечения гемофилических артропатий и предложил оптимальные сроки проведения контрольных МР-исследований [30].

Обследование больных гемофилией методом МРТ обеспечивает высокую

степень дифференциации изображения мягкотканых структур [94, 216, 247, 259, 260, 267].

Вместе с тем имеются лишь немногочисленные работы, содержащие МРТ характеристику гемофилических артропатий. Особое значение этот метод приобретает для верификации гемосидероза синовии, субхондральных кист, ранней деструкции суставного хряща. Ряд авторов показали значительное преимущество МРТ по сравнению с обычными рентгенологическими методами, при определении показаний к синовэктомии и дальнейшем динамическом наблюдении у детей, больных гемофилией [217, 249, 267].

В работах А. В. Брюханова [27, 274] на основании детального анализа МР-томограмм суставов у больных гемофилией и здоровых людей была дана полная характеристика симптомов и стадий эволюции гемофилических артропатий.

В работе Романовского Ю. В. (2010) также получена наибольшая информация о процессе лечения хронических гемосиновитов у больных гемофилией при использовании магнитно-резонансной томографии и выявлено, что для положительных результатов лечения гемосиновитов характерно уменьшение гипертрофии и гемосидероза синовиальной оболочки, стабилизация дегенеративных изменений со стороны мягкотканых структур [129].

В работе Завадовской В. Д. и соавт. (2011), по данным МРТ выделен спектр изменений внутрисуставных структур при гемофилической артропатии [55].

В последние годы показаны большие возможности ультразвукового сканирования суставов в диагностике поражений синовиальной оболочки, хрящей, наличия жидкости в суставной полости [193, 222, 248, 251, 267]. Вместе с тем, данные литературы об использовании сонографии при гемофилических артропатиях в настоящее время достаточно скудны. В работе Merchan E. et al. (1993) [267] с помощью этого метода определяли толщину и состояние синовиальной оболочки у больных гемофилией. В исследованиях Wiemann D. et al. (1990) и Bagnolesi P. et al. (1993) показано, что наблюдается значительное преимущество сонографии перед рентгенологическим исследованием суставов у больных гемофилией в плане раннего выявления деструкции хрящей [251].

Вместе с тем, по данным А. В. Мазурина и соавт. (1996), а также Bellegard L. et al. (1998) измерение толщины синовиальной оболочки при гемофилической артропатии с помощью сонографии является недостоверным, а для выявления свободной жидкости в полости сустава данный метод является достаточно чувствительным [87, 251, 314].

В работах Романовского Ю. В. (2007, 2010), показано, что наиболее диагностически эффективными методами, основываясь на информативности с оценкой мягкотканых и костных структур суставов, лучевой нагрузке и экономической доступности, при определении результатов лечения гемофилических артропатий являются ультразвуковое исследование и рентгенография [129, 131]. Отмечено, что при оценке результатов лечения гемофилических остеоартрозов наиболее эффективно использование комплекса ультразвукового исследования и рентгенографии, позволяющего выявить динамику изменений мягкотканых, хрящевых и костных структур. Выявлено, что лучевыми критериями успешного лечения гемофилических остеоартрозов являются стабилизация деструктивных изменений и усиление остеобластических процессов [129].

В исследованиях НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета [101] среди обследованных КС у пациентов с тяжёлой гемофилией 33% больных находились в состоянии обострения, сопровождавшегося болью в области сустава, отёчностью, нарушением двигательных функций, в 50% пациенты никогда не отмечали признаков обострения. При проведении традиционной, предусмотренной протоколом ведения пациентов с гемофилией, сонографии КС в них были выявлены УЗИ-признаки активного воспалительного процесса при клинических проявлениях обострения. Однако по данным УЗИ признаков ремиссии или отсутствия воспаления патологических изменений не отмечалось. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной чувствительности метода УЗИ для ранней диагностики суставных поражений при гемофилии.

По данным ведущих гематологов кровоизлияния в суставы и гемосиновиты

сочетаются при гемофилии с поражением периартикулярных тканей, мышц, сухожилий и подкожной клетчатки конечностей. Следовательно, можно предположить, что воспалительный процесс в суставе будет оказывать влияние на состояние микроциркуляции в верхних слоях кожи над поражённым участком [101].

С целью ранней диагностики изменений в суставах при гемофилии и более точной оценки выраженности воспалительного процесса в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях в г. Самаре (Россия) впервые применили исследование микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии [77, 101], основанной на зондировании тканей лазерным излучением, регистрации доплеровского сдвига частоты отраженного от эритроцитов сигнала, что позволяет фиксировать изменения потока крови в микроциркуляторном русле. Полученные клиничко-инструментальные данные и данные лазерной доплеровской флоуметрии позволили им выделить следующие фазы развития гемофилических артропатий. При доклинической фазе нет жалоб на боль и признаков воспаления в суставах, нет гемартрозов в анамнезе, нет УЗИ-признаков поражения суставов, при этом наблюдается достоверное снижение показателей флоуметрии. В фазе ремиссии жалоб и визуальных признаков воспаления нет, по данным УЗИ могут наблюдаться дегенеративные изменения хряща и кости, достоверное снижение показателей флоуметрии. В фазе обострения появляются боли в суставе и признаки воспаления, имеют место УЗИ-признаки гемартрозов и обострения синовита, наблюдается достоверное повышение показателя перфузии кровотока – показателя лазерной флоуметрии. Таким образом, проведенные исследования доказали преимущества метода лазерной доплеровской флоуметрии. Это неинвазивный метод, который прост в проведении, информативен для диагностики изменения регионального сосудистого компонента у больных гемофилией. Благодаря методу лазерной доплеровской флоуметрии появилась возможность ранней диагностики изменений в суставах при гемофилии со своевременной коррекцией поражения суставов и более точная оценка выраженности в них воспалительного процесса [101].

Важное место среди методов, дающих дополнительную информацию при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата, занимает дистанционная инфракрасная термография [137], в работе авторов показаны значительные диагностические возможности термографии для определения интенсивности и распространенности воспалительного процесса, оценки эффективности проводимого лечения.

В настоящее время, как правило, не ограничиваются лишь рентгенологическими исследованиями и в окончательном заключении учитывают результаты других методов исследований, позволяющих с большей точностью судить о патологических изменениях в суставе, и одним из таких методов является рентгеновская компьютерная томография [30, 129, 137].

Метод КТ является на сегодняшний день одним из наиболее информативных методов исследования для оценки костных изменений при патологии суставов [30, 137]. В последние годы его широко применяют для выявления даже незначительных изменений костной структуры при кровоизлияниях в суставы, причем на самых ранних стадиях развития заболевания [12, 27, 30, 55]. Однако в литературе мало данных о применении КТ для уточнения стадии прогрессирования при гемартрозах, нет четкого описания КТ-семиотики различных стадий при гемофилических артрозах КС и ТБС [114]. В имеющейся отечественной и зарубежной литературе основной акцент ставится на МРТ суставов [94, 216, 247, 249, 259, 260, 267, 317], а при проведении КТ идет только констатация КТ-изменений в пораженных суставах без четкого деления на стадии при прогрессировании гемартрозов. Возможности спиральной КТ при гемофилии пока малоизучены [39, 88], и стадии заболевания в основном определяются по данным стандартной рентгенографии [39, 317].

Несмотря на то, что рентгенография является одним из первых традиционных методов диагностики при обследовании пациентов первичного звена, а также является важным этапом в алгоритме лучевого исследования при гемартрозах, поиск новых путей комплексного обследования позволит детализировать лучевую семиотику различных стадий гемофилических

артропатий, что очень важно в условиях оптимизации обследования и современного лечения больных гемофилией рекомбинантными и другими препаратами [10, 11] и определения показаний к эндопротезированию суставов у пациентов с гемофилическими артрозами.

Таким образом, лучевые методы исследования занимают важное место в диагностике гемофилических артрозов и изменений в экстраартикулярных тканях, что делает целесообразным их дальнейшее использование в алгоритме обследования гемофилических поражений опорно-двигательного аппарата.

В связи с вышесказанным, данная работа посвящена оценке возможностей различных лучевых методов в диагностике и раннем выявлении прогрессирования геморрагических и деструктивных изменений в суставах больных гемофилией, выявлении роли методов остеоденситометрии в оценке эффективности эндопротезирования суставов у пациентов с гемофилией для предотвращения нестабильности эндопротеза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных и методы исследования

Объект исследования. В основу диссертационной работы легли данные обследования и лечения 87 больных гемофилическими артрозами, получавших лечение в период 2010-2013гг. в специализированном отделе восстановительной ортохирургии АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи», который стал 6-ой клиникой в мире и второй клиникой в СНГ, где было внедрено эндопротезирование крупных суставов пациентам с гемофилией (руководитель отдела д. м. н. Е. Т. Жунусов). Часть пациентов были проконсультированы и прооперированы совместно с руководителем отдела реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Российской Федерации РАМН «Гематологический Научный Центр» (г. Москва) профессором Зоренко В. Ю. и рядом специалистов этого центра.

Во всех случаях показанием для госпитализации в стационар явилось нарушение функции коленных и тазобедренных суставов, из-за длительности заболевания все больные с детства были признаны инвалидами II-III группы по основному заболеванию.

В соответствии с патогенетическими особенностями данного заболевания все больные были мужского пола. Практически все пациенты были трудоспособного возраста, при этом средний возраст составил $42,5 \pm 10,3$ лет. В исследование включены пациенты, у которых при лабораторном исследовании выявлена гемофилия А.

В анамнезе у пациентов с гемофилией кровоизлияния в коленные суставы начинались в возрасте 8-10 лет, носили двусторонний характер, ранние поражения коленных суставов приводили к нарушению биомеханики походки и, в дальнейшем, – к развитию вторичных артрозов в голеностопных и тазобедренных суставах. Из-за длительности воспалительного процесса в суставах верхних конечностей, а также использования костылей как средств дополнительной опоры

артрозы также были локализованы в локтевом и плечевом суставах верхних конечностей.

При поступлении в стационар всем больным, независимо от тяжести гемофилического артроза, проводилась гемостатическая терапия в виде адекватной заместительной терапии факторами свертывания VIII (плазматическими и рекомбинантными), позволяющими восполнить дефицит факторов до необходимого уровня. Назначали препараты фактора VIII (Рекомбинант, Октанат, Когенэйт, Фанди, Иммунал) по 2000-3000 МЕ внутривенно каждый день в стационаре, затем амбулаторно по схеме, под лабораторным контролем уровня VIII фактора. Во время операции уровень VIII фактора поддерживался выше 50%, и дополнительно внутривенно капельно вводили свежезамороженную плазму и эритроцитарную взвесь.

После комплекса исследований, на фоне гемостатической терапии проведено эндопротезирование крупных суставов 65 пациентам, которым выполнено 74 операции по замене суставов – 65 коленных (55 с односторонним поражением, 10 с двусторонним артрозом) и 9 тазобедренных суставов.

Динамическое наблюдение проведено всем пациентам после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов через 3 месяца в течение первого года и через 2 года. Из них 36 пациентам с ЭП суставов (27 коленных и 9 тазобедренных), стратифицированным по возрасту, был проведен мониторинг за состоянием МПКТ методами остеоденситометрии по ортопедической программе исследования коленного и тазобедренного суставов для оценки исходов операции.

Общая клиническая характеристика больных и методы исследования

Схема исследования в 3 этапа:

1 этап – обследование пациентов с гемофилией и гемофилическими артрозами коленных и тазобедренных суставов перед эндопротезированием;

2 этап – послеоперационное обследование пациентов с гемофилией и гемофилическими артрозами коленных/тазобедренных суставов в ранний послеоперационный период;

3 этап – обследование в отдаленном периоде.

На рисунке 1 представлен дизайн проводимого нами исследования пациентов с гемофилическими артрозами, госпитализированных для обследования и эндопротезирования крупных суставов.

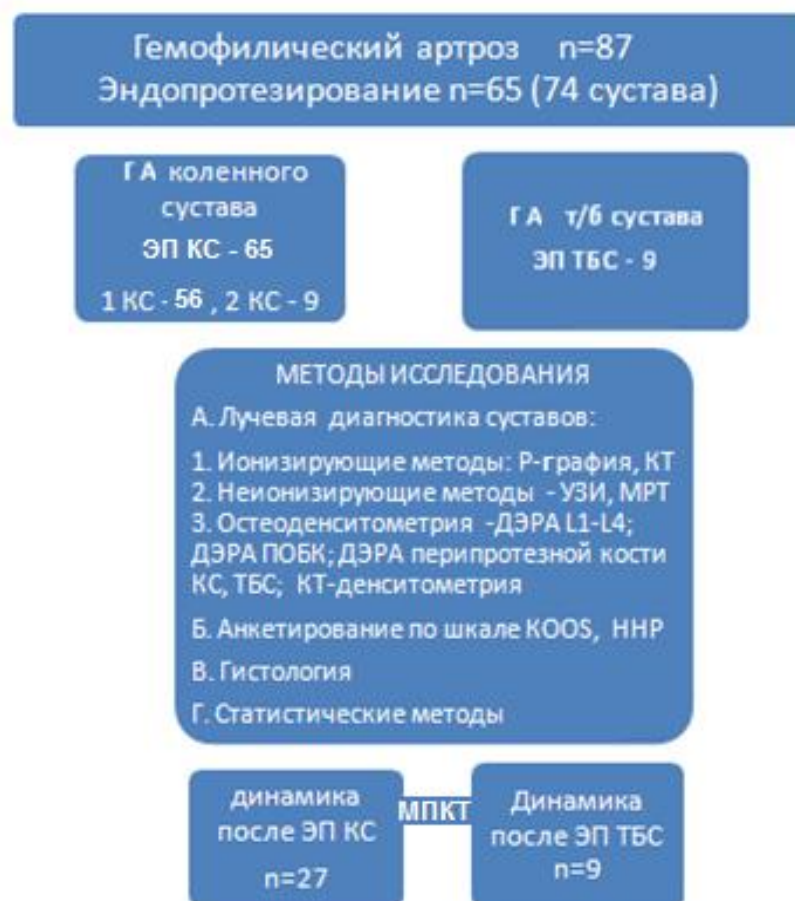


Рисунок 1. Дизайн исследования

Всего было проведено 885 обследований различными методами лучевой диагностики.

Методы обследования:

1) анкетирование пациентов с ГА с оценкой функциональной способности и качества жизни пациентов по шкале KOOS и Харриса; иммунологический анализ; электронейромиография;

2) лучевые методы исследования: стандартная рентгенография КС/ТБС; компьютерная томография (КТ) КС/ТБС с проведением КТ-денситометрии костной ткани суставных концов;

3) неионизирующие методы исследования: ультразвуковое исследование

(УЗИ) и магнитно-резонансная томография крупных суставов (МРТ);

4) методы остеоденситометрии осевого и периферического скелета: ультразвуковая остеометрия пяточной кости; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) позвоночника, проксимального отдела бедренной кости пациентов с гемофилией; ДЭРА области КС/ТБС после ЭП по ортопедической программе.

Для сравнения данных остеоденситометрии методами ДЭРА и УЗО использовали нормативную базу, заложенную в программном обеспечении приборов. Для создания собственных нормативных баз обследовано 80 здоровых мужчин-добровольцев, со средним возрастом $44,6 \pm 3,4$ года, без признаков артроза крупных суставов, составивших контрольную группу.

Антропометрия. Всем пациентам до операции проводилось физическое обследование, во время которого также осуществлялась антропометрия, включающая измерение роста (см), массы тела (кг). Индекс массы тела (ИМТ) – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и, тем самым, косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. ИМТ рассчитывался по формуле Гэрроу Д., (1981) – отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2) [38, 39]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ проводилась интерпретация показателей ИМТ [3]: менее 18,5 – вес снижен, 18,5-24,9 – норма, 25,0-29,9 – вес повышен, 30,0 и более – ожирение [17].

У пациентов с гемофилическими артрозами ИМТ был равен $18,4 \pm 1,3$ кг/м², т. е. соответствовал низкому показателю индекса массы тела по Международной классификации ожирения, в сравнении с контрольной группой, где показатель ИМТ у здоровых мужчин был на 5,3% выше и составил $23,7 \pm 3,4$ кг/м².

Таким образом, у пациентов с гемофилией и артрозами ИМТ низкий из-за основного заболевания, частых кровоизлияний с детства, хронической постгеморрагической анемии, что ведет к задержке роста и физического развития.

Электронейромиография. Использован метод электронейромиографии (ЭНМГ) для исследования нервно-мышечной системы путем регистрации и анализа потенциалов мышц в покое, а также нервов или мышц в ответ на электрическую стимуляцию. Нами изучена нервно-мышечная группа и динамика восстановления суммарной биоэлектрической активности (БЭА) пораженных сегментов. В результате исследования пациентов с гемофилией выявлено наличие грубого нарушения статико-локомоторной функции конечностей.

Иммунологический метод. 20 пациентам с гемофилией А проведено иммунологическое исследование – определялся титр субпопуляций CD клеток до и после оперативного лечения. Показаниями для исследования иммунной системы явились длительность заболевания, многократные переливания препаратов крови, наличие воспалительных процессов в анамнезе, результаты представлены на рисунке 2.

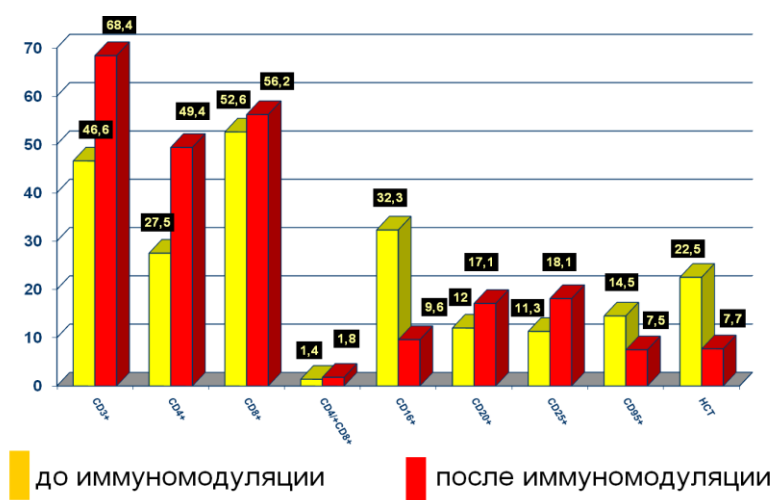


Рисунок 2. Иммунологический мониторинг субпопуляций CD клеток

Как видно из рисунка 2, при поступлении в стационар у всех пациентов выявлен вторичный иммунодефицит, на иммунограммах определялся высокий титр субпопуляции CD 4, CD 8 и CD 16 клеток. Для стабилизации иммунологической системы в комплекс послеоперационных лечебных мероприятий включена иммуномодулирующая терапия, которая приводит к снижению риска развития гнойно-воспалительных процессов.

2.2. Анкетирование пациентов с гемофилическими артрозами

Оценка клинико-anamнестических данных, функциональной способности и качества жизни пациентов с гемофилией до и после операции эндопротезирования коленного сустава проведена с использованием шкалы KOOS (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score – оценочная шкала при травмах и остеоартрозе КС), при эндопротезировании ТБС использовалась шкала Харриса (HHS – Harris hip score– оценочная шкала Харриса при изменениях ТБС).

2.2.1. Оценка функциональной способности и качества жизни пациентов при гемофилическом артрозе коленных суставов по шкале KOOS

Шкала KOOS разработана для оценки функции коленного сустава и участия пациента в повседневной и активной спортивной жизни. Сочетая в себе черты шкал WOMAC и SF-36, KOOS является весьма удобной, пригодной не только для заполнения специалистом, но и для самоанкетирования пациентами [19].

Шкала KOOS, принятая Ассоциацией по проблемам коленного сустава (Швеция), включает 5 основных параметров (таблицы 1, 2): оценку интенсивности боли, симптомов, ежедневной и спортивной активности, качества жизни, зависящих от состояния коленного сустава. Опросник был адаптирован для пациентов с гемофилией: так как эта категория больных, имеющих гемартрозы с детства, ограничивает себя от активных видов спорта, поэтому параметр «спортивная активность», составляющий 12%, был исключен из перечня опросника.

Таблица 1

Оценка вариантов ответов формы KOOS в баллах

Характеристика	Градация ответов				
Выраженность признака	отсутствует	слегка	умеренно	сильно	чрезвычайно
Частота проявления	никогда	ежемесячно	еженедельно	ежедневно	постоянно
Частота проявления	никогда	изредка	иногда	часто	всегда
Балльная оценка	0	1	2	3	4

Опросник был адаптирован для пациентов с гемофилией: так как эта категория больных, имеющих гемартрозы с детства, ограничивает себя от активных видов спорта, поэтому параметр «спортивная активность», составляющий 12%, был исключен из перечня опросника. Результаты оценивались в баллах. Для каждого из подразделов баллы суммировались. Производилась нормализация показателей по подразделам с учетом максимальных значений по каждому из них.

Таблица 2

Правила нормализации показателей KOOS

Признак	Максимальное значение (баллы)	Нормализация	Обозначение
Боль (P)	36	$100 - (\sum P1 \dots P9) \times 100/36$	NormP
Симптомы (S)	28	$100 - (\sum S1 \dots S7) \times 100/28$	NormS
Ежедневная активность (A)	68	$100 - (\sum A1 \dots A17) \times 100/68$	NormA
Спортивная активность (SP)	20	$100 - (\sum SP1 \dots SP17) \times 100/20$	NormSP
Качество жизни (LQ)	16	$100 - (\sum LQ1 \dots LQ4) \times 100/16$	NormLQ
Общий нормализованный показатель (N)	168	$100 - (\sum N1 \dots N5) \times 100/168$	NormSum

Оценка результатов проводилась перед операцией, через 3, 6, 12 месяцев и через 2 года. Заполнение опросника проводилось в присутствии опрашивающего врача. Суммарная оценка давала возможность судить о функции коленного сустава и результате лечения.

2.2.2. Оценка функциональной способности и качества жизни пациентов с гемофилическими артрозами тазобедренного сустава по шкале Харриса

Оценочная шкала Харриса заполнялась до операции эндопротезирования тазобедренного сустава, через 3, 6, 12 месяцев и через 2 года после операции.

Оценивались такие признаки как уровень активности больного, способность

к ходьбе по прямой местности, по лестнице, способность сидеть на стуле и подниматься с него. Опросник заполнялся со слов больного врачом при каждом визите к нему. Результаты оценивались по 100-балльной шкале: отличный результат операции – 90-100 баллов, хороший – 80-89 баллов, удовлетворительный – 70-79 баллов, ниже 70 баллов – неудовлетворительный результат.

2.3. Лучевые методы исследования

2.3.1. Рентгенологическое исследование

Рентгенография коленных и тазобедренных суставов проводилась на цифровом аппарате Siemens с соблюдением всех правил стандартных укладок. В некоторых случаях у больных гемофилией имелись выраженные деформации суставов, не позволявшие выполнить классическую укладку. Для полноценного обследования сустава применяли дополнительные проекции.

При исследовании коленного сустава, направляя луч параллельно суставной поверхности большеберцовой кости, независимо от степени выраженности контрактуры, получали полное представление о состоянии суставной щели. При контрактуре коленного сустава применялась прямая передняя укладка в положении больного лёжа на животе, чтобы уменьшить искажение суставных поверхностей. Рентгенография тазобедренных суставов проводилась в прямой проекции, лежа на спине, с поворотом стопы исследуемой конечности кнутри на 15-20 градусов, с продольным расположением кассеты, с центрацией луча на точку на границе средней и наружной третьей линии, соединяющей лонный симфиз и переднюю подвздошную ость.

2.3.2. Компьютерная томография

КТ коленных и тазобедренных суставов проводилась на аппарате мультиспиральной компьютерной томографии «Somatom Sensation» фирмы «Siemens» (Германия) с использованием стандартных укладок, стандартных

алгоритмов исследования с пакетом реконструкций изображений, в том числе мультипланарной и объемной (3D) реконструкций в различных плоскостях, позволяющих визуализировать рентгеновскую суставную щель, четко оценить патологические изменения в эпифизах костей и суставном хряще. Также при компьютерной томографии производили КТ-денситометрию, минеральная плотность компактной и трабекулярной костной ткани выражалась в условных единицах Хаунсфилда (HU), заложенных в программном обеспечении аппарата КТ.

2.4. Неионизирующие методы исследования

2.4.1. Ультразвуковое исследование суставов

Ультрасонография коленных и тазобедренных суставов выполнялась на аппарате «GE Voluson-730 Expert» с использованием линейного датчика с частотой 12 мГц и секторного датчика с частотой 3,5 мГц (рисунок 3), по стандартной методике Marnix T. Van Holsbeeck (1991), включающей полипозиционный осмотр КС и ТБС в сагиттальной и фронтальной плоскостях, по латеральной и медиальной поверхностям.



Рисунок 3. Ультразвуковое исследование коленного сустава

Наряду со стандартной методикой нами использовался специальный прием баллотации датчиком для установления наличия выпота и оценки его вязкости по характеру перемещения частиц взвеси в выпоте. При проведении исследования в положении больного лежа на спине оценивали состояние мягких тканей, толщину капсулы сустава, состояние синовиальной оболочки, наличие и характер выпота в суставе, характер перемещения взвеси между заворотами сустава.

2.4.2. Магнитно-резонансная томография крупных суставов

МРТ проводилась на аппарате «Magnetom C», Siemens (Германия), открытого типа, напряженностью магнитного поля 0,35 Тесла, с использованием стандартных укладок и специального программного обеспечения: режимов T1- и T2-ВИ, спин-эхо, изображения получали в трех взаимно перпендикулярных проекциях: сагиттальной, коронарной и трансверзальной. Для исследования коленного сустава использовалась специальная поверхностная радиочастотная катушка, при МРТ ТБС использовалась поверхностная радиочастотная катушка для исследования тазового сегмента.

2.5. Методы остеоденситометрии осевого и периферического скелета

2.5.1. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости

УЗО пяточной кости пациентам с гемофилическими артрозами проводилась в Центре по диагностике остеопороза при кафедре радиологии имени академика Ж. Х. Хамзабаева АО «Медицинский университет Астана» на ультразвуковом остеоденситометре «OsteoSys-3000», Корея (рисунок 4).

С помощью УЗ-сканирования определялись параметры, которые позволяют судить не только о минеральной плотности костной ткани, но и о ее эластичности и порозности. В основу метода положено взаимодействие звуковых волн с костной тканью, механические свойства которой изменяются в связи с развитием остеопороза, и, следовательно, с физической точки зрения этот метод более близок к отражению качества кости по сравнению с рентгеновскими методами.



а



б

Рисунок 4. Методика исследования УЗО пяточной кости
а – внешний вид аппарата; б – проведение исследования

Характеристики УЗ-волны при прохождении ее через кость изменяются в зависимости от состояния костной ткани. Основные параметры ультразвукометрии отражались в протоколе (рис. 5).

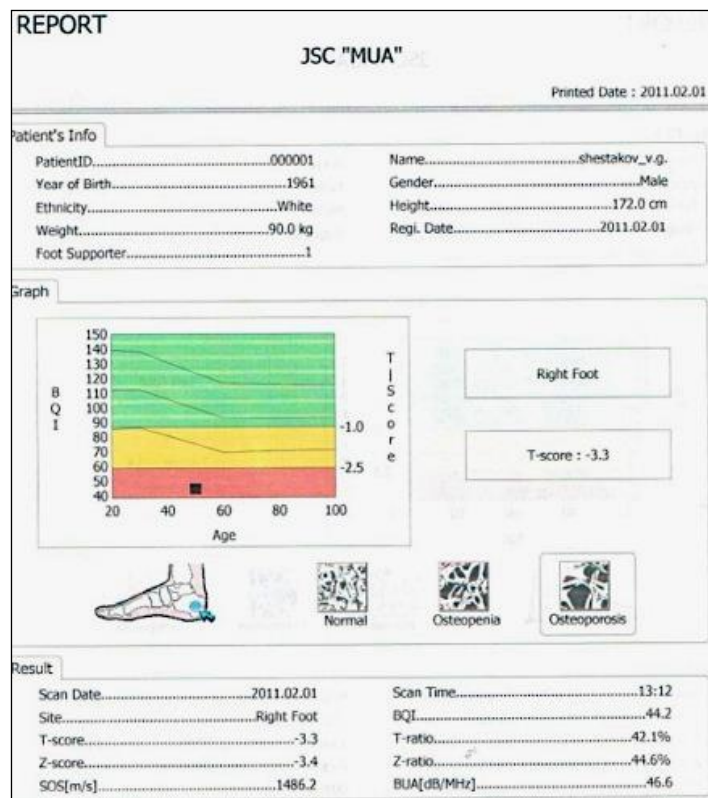


Рисунок 5. Протоколы УЗ-остеометрии пациентов с гемофилией

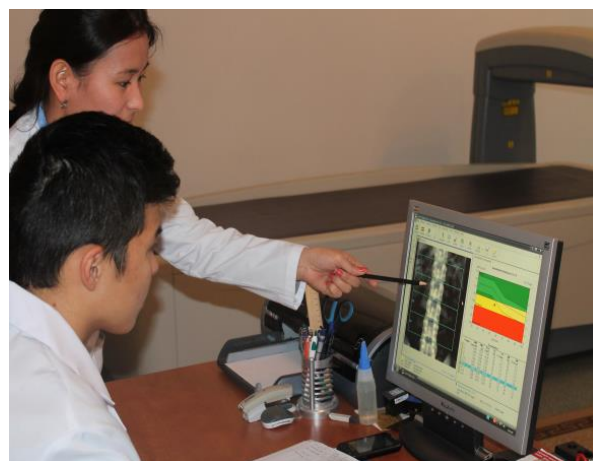
Это такие показатели, как скорость проведения ультразвука (SOS), отражающая объемную МПКТ и эластичность костной ткани; декремент широкополостного затухания (BUA) – ассоциируется с плотностью состава и структурой трабекул; автоматически рассчитывался индекс жесткости кости (%) с использованием Т- и Z-критериев.

2.5.2. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета пациентов с гемофилией

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) осевого скелета пациентов с гемофилией до операции эндопротезирования выполнялась на аппарате «LUNAR Prodigy GE» (Германия), прибор дает возможность автоматически определять величину МПКТ в наиболее нагружаемых отделах скелета – в поясничном отделе позвоночника, в области проксимального отдела бедренной кости (рисунок 6).



а



б

Рисунок 6. Методика исследования на аппарате ДЭРА:
а – внешний вид аппарата; б – проведение исследования

Всем больным определялась МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в области проксимального отдела бедренной кости.

Исследование проводилось при следующих физико-технических параметрах метода: время одного исследования 2,5 с, напряжение генерируемого излучения 120 кВ, сила тока 220 мА, в результате чувствительность и специфичность метода на данном аппарате составили 99,8%, точность составляет для бедра 1,5%, для позвоночника – 1%, ошибка воспроизводимости 0,1%. Сканирующий луч движется в поперечном направлении, на экране монитора отображается сканируемый сегмент скелета.

Оценивались следующие параметры при исследовании позвоночника:

- минеральная плотность костной ткани (МПКТ, г/см²);
- костная масса (КМ, г) поясничных позвонков,
- ROI (зона исследования) в переднезадней проекции в совокупности и каждого позвонка в отдельности.

При исследовании проксимального отдела бедренной кости пациентов с гемофилией до эндопротезирования проанализированы следующие зоны (ROI):

- шейка бедренной кости,
- треугольник Варда (зона наименьшей плотности шейки),
- большой вертел,
- межвертельная область и часть диафиза, вошедшая в область сканирования.

2.5.3. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия крупных суставов при гемофилическом артрозе

ДЭРА области коленных суставов после эндопротезирования

ДЭРА коленных суставов пациентов с гемофилией проводилась на рентгеновском остеоденситометре после эндопротезирования по специальной ортопедической программе исследования МПКТ коленного сустава.

Оценивались следующие параметры:

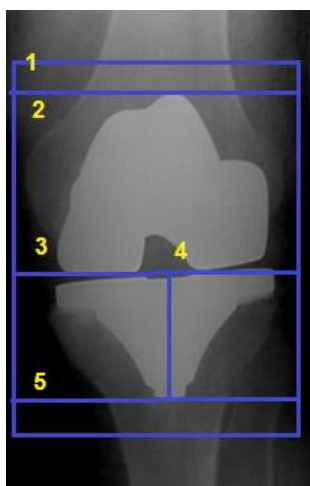
- минеральная плотность костной ткани МПКТ,
- костная масса (КМ), площадь и Т-критерий костной ткани вокруг эндопротеза КС, при использовании которой автоматически из расчетов

вычитается металлический компонент. Это основано на различном уровне рассеивания металлом и костью рентгеновских лучей в низкоэнергетическом пучке.

Время сканирования превышало одну минуту. Первое исследование, выполненное на 7-10 сутки после операции, было базовым и являлось точкой отсчета изменений минеральной плотности костной ткани в последующих исследованиях.

Каждая исследуемая область корректировалась вручную в зависимости от индивидуальных особенностей больного.

После стандартной укладки больного в положении на спине и во фронтальной плоскости определяли МПКТ вокруг эндопротеза, зоны исследования отражены на рисунке 7.



ROI-1 – занимает область дистального отдела нижней трети бедренной кости;

ROI-2 -занимает метаэпифиз бедра и находится параллельно зоне R-1;

ROI-3 – расположена под зоной R-2 и занимает область суставной щели;

ROI-4 – ⊥R-3 и является тибиальным компонентом эндопротеза;

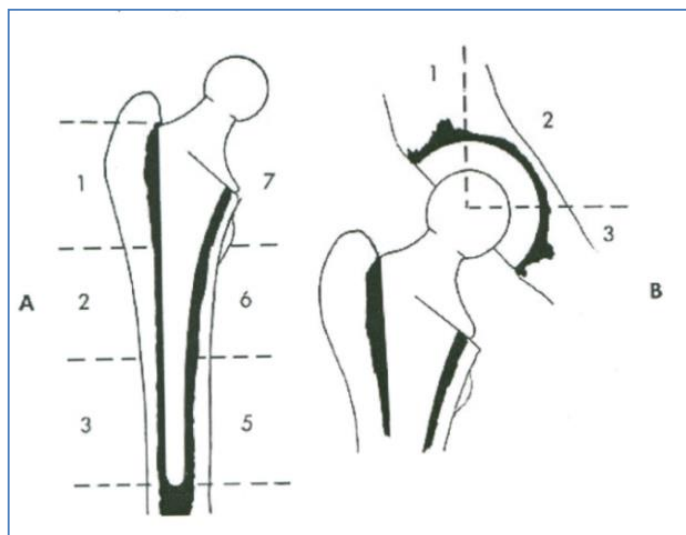
ROI-5 – занимает верхнюю треть диафиза большеберцовой кости

Рисунок 7. Стандартные зоны ортопедической программы
коленного сустава

ДЭРА области тазобедренного сустава после эндопротезирования – проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) – проводилась по стандартному

протоколу ортопедической программы.

Исследуются зоны, при этом МПКТ определяется как в бедренной кости (феморальный компонент), так и в области вертлужной впадины (вертлужный компонент). Использовался протокол исследования «ортопедической программы», заложенной в программном обеспечении аппарата (рисунок 8), где выделяли 7 зон в бедренном компоненте и 3 зоны в вертлужном компоненте [47].



Зоны (ROI) вокруг ножки эндопротеза:

ROI-1 – расположена проксимально и снаружи по отношению к ножке протеза и занимает область большого вертела;

ROI-2 – под первой зоной, включает часть бедренной кости, которая расположена в центральной части ножки протеза по ее наружной поверхности;

ROI-3 – занимает часть бедра, которая находится в области дистального наружного отдела ножки протеза ниже зоны ROI-2;

ROI-4 – зона части бедра- непосредственно ниже дистального конца ножки эндопротеза;

ROI-5 – находится напротив зоны ROI-3 - в области дистального отдела ножки кнутри от нее;

ROI-6 – находится напротив зоны ROI-2 и включает в себя участок бедра кнутри от ножки протеза в области ее центральной части;

ROI-7 – регистрируется над зоной ROI-6 и занимает область малого вертела.

В области вертлужного (ацетабулярного) компонента – 3 зоны:

ROI-8 – в области крыши вертлужной впадины (верхне-наружный отдел);

ROI-9 – в области дна вертлужной впадины (медиально);

ROI-10 – часть кости в области нижнего отдела вертлужной впадины

Рисунок 8. Схема денситометрии тазобедренного сустава при эндопротезировании

А – феморальный компонент, В – вертлужный компонент

Первое измерение проводилось через 2 недели после операции.

В дальнейшем исследование проводилось на протяжении первого года (через 3, 6 и 12 месяцев) и через 2 года после операции. Данный протокол исследования использовался у больных после эндопротезирования ТБС для раннего выявления нестабильности протеза, его компонентов. Программа задана таким образом, что из исследования автоматически выделялся металлический компонент. Это основано на различном уровне рассеивания металлом и костью рентгеновских лучей в низкоэнергетическом пучке.

Каждая исследуемая область корректировалась вручную в зависимости от индивидуальных особенностей больного. 10 вышеуказанных зон определялись в положении пациента на спине и во фронтальной плоскости.

2.5.4. Компьютерно-томографическая денситометрия перипротезной костной ткани суставных концов до эндопротезирования у пациентов с гемофилией

КТ позволяет проводить прямую рентгеновскую денситометрию, являющуюся необходимым компонентом оценки морфологического состояния всего тканевого комплекса сустава. Предполагая, что на основании полученных денситометрических данных есть возможность прогнозирования развития грубых гемоартрозов, способствующих нестабильности протезов суставов, нами были предложены способы компьютерно-томографической денситометрии (КТД) костей коленного и тазобедренного суставов с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда (заявки на изобретение № 34983-2016 и № 34987-2016).

Компьютерно-томографическая денситометрия области КС: исследование проводилось по спиральной программе обследования коленного сустава (толщина среза 1 мм, шаг стола 1 мм). После получения продольной топограммы области костей коленного сустава выполнялось сканирование от уровня мыщелков бедренной кости и до нижней границы верхней трети диафиза большеберцовой кости в аксиальной проекции (рисунок 9).

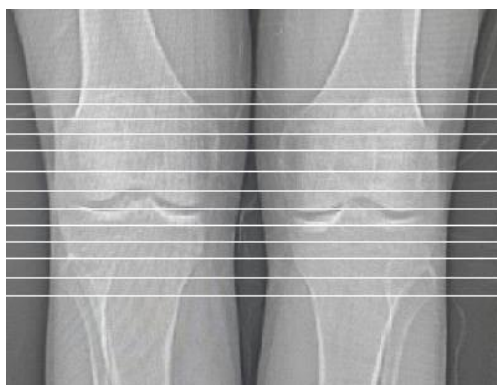


Рисунок 9. Схема КТД: прицельная топограмма КС
здорового человека, планирование срезов

Применялась функция увеличения изображения в 2 раза, это необходимо для четкой дифференцировки кортикальной и трабекулярной костной ткани дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей, исследование проводилось в режиме костного «окна». Параметры костного «окна» W+2800; L+200 с функцией усиления костного режима (W2800; L=200; SH*5–наибольшее усиление), в результате четко визуализируются трабекулярный рисунок, так называемые «силовые линии», лакуны костного мозга, ширина кортикального слоя для точного измерения.

Получив нужные аксиальные срезы, использовали функции «ROIoval», «ROImap» и выделяли интересующую область – 3 скана с наибольшим диаметром области мыщелков бедра и 3 скана в области большеберцовой кости:

1. При использовании функции «ROIoval» на данных срезах измеряли костную плотность в 8 зонах интереса (ROI) мыщелков бедра и 6 зонах проксимального отдела большеберцовой кости (ПОББК) с площадью этих зон 10,0мм² (рисунок 10). Измеряли плотность в зонах ROI-1 – центральная зона медиального мыщелка бедренной кости, ROI-2 – центральная зона латерального мыщелка бедренной кости, ROI-3 – межмышцелковая зона бедренной кости (рис. 10, а); ROI-4 – центральная зона медиального мыщелка большеберцовой кости, ROI-5 – центральная зона латерального мыщелка большеберцовой кости, ROI-6 – межмышцелковая зона большеберцовой кости (рис. 10, б)

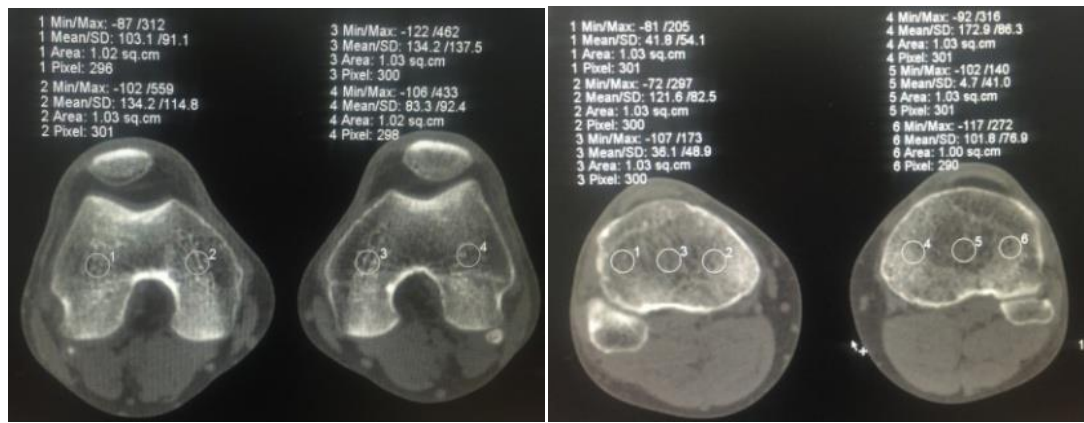


Рисунок 10. ROI 1-6 коленного сустава

2. Используя функцию «ROImap», выделяли общую площадь трабекулярной костной ткани, без захвата кортикального слоя:

- ROI-7 а,б – общая плотность на срезе бедренной кости (рисунок 11);
- ROI-8 а,б –общая плотность на срезе большеберцовой кости (рисунок 12).

3. Проводили измерение ROI_{общ} трабекулярной костной ткани метафизов в единице объема: S₁ – дистального отдела бедренной кости (ДОБК); S₂ – проксимального отдела большеберцовой кости по схеме (рисунок 13).

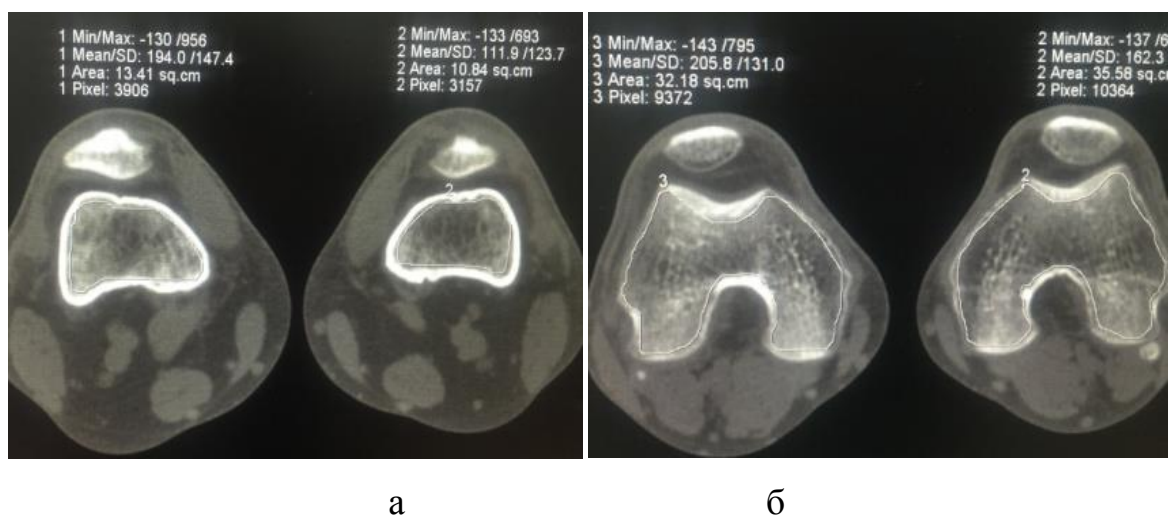
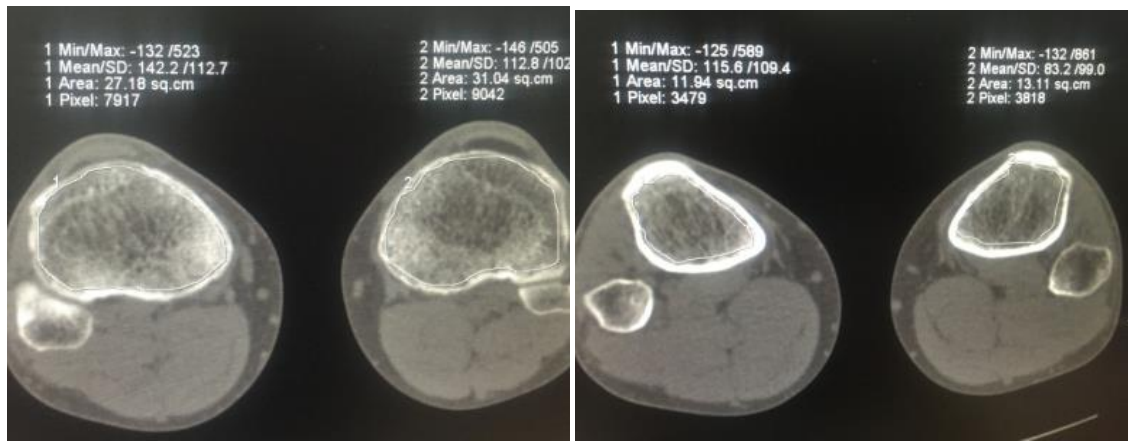


Рисунок 11. ROI-7 КС: верхняя (а) и нижняя (б) границы метафиза бедра



а

б

Рисунок 12. ROI-8 КС: верхняя (а) и нижняя (б) границы метафиза ПОБК



Рисунок 13. Схема КТД трабекулярной костной ткани метафизов

Общую объемную плотность трабекулярной костной ткани при КТД КС вычисляли по формулам:

$$1) ROI_{общ} S_1 = (ROI-7a + ROI-7b) / 2 * h_1,$$

- где ROI-7a – плотность среза верхней границы метафиза ДОБК, ROI-7b – плотность среза нижней границы метафиза ДОБК, h_1 – высота метафиза ДОБК;

$$2) ROI_{общ} S_2 = (ROI-8a + ROI-8b) / 2 * h_2,$$

- где ROI-8a – плотность среза верхней границы метафиза ПОБК, ROI-8b – плотность среза нижней границы метафиза ПОБК, h_2 – высота метафиза ПОБК.

На основе этих данных создавалась денситометрическая карта плотности в единицах Хаунсфилда для здорового человека и пациента с гемофилическими артрозами (ГА). На основе данных карты рассчитывался индекс относительной

плотности метафиза бедра ($ИП_{отн}$) ROI-7: отношение объемной плотности метафиза бедренной кости ROI 7 на одной ячейке матрицы компьютера в пораженном суставе к таковому у здорового человека. $ИП_{отн}$ ROI-8 рассчитывался как отношение объемной плотности метафиза большеберцовой кости ROI-8 пациента с ГА в пораженном суставе к таковой у здорового человека.

Данный индекс относительной плотности метафизов коленного сустава может быть использован как метод прогнозирования нестабильности феморального и тиббиального компонентов эндопротеза КС при помощи оценки состояния исходной КТ-плотности в единицах Хаунсфилда (HU) и выявления взаимосвязи с исходом операции в раннем и отдаленном послеоперационном периоде (заявка на изобретение № 34983-2016).

КТД области тазобедренного сустава: для прогнозирования исходов операции и развития нестабильности эндопротеза ТБС нами был предложен способ компьютерно-томографической денситометрии ПОБК с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда (заявка на изобретение № 34987-2016).

Исследование проводилось по стандартной программе обследования ТБС, после получения продольной сканограммы области костей таза в виде цифровой рентгенограммы проводится планирование исследования: начиная с области тела подвздошной кости и до нижней границы малого вертела получают срезы в аксиальной проекции, толщиной среза 1 мм и шагом стола 1 мм (рисунок 14).

Применив параметры костного «окна» для четкой визуализации трабекулярного рисунка, выделяли интересующую область – 3 срединных среза с наибольшим диаметром головки бедра:

1. При использовании функции «ROIoval» на данных срезах измеряли костную плотность в 7 зонах интереса головки бедра (ROI): площадью 10,0 мм²: ROI-1 – передний отдел; ROI-2 – средний; ROI-3 – задний; ROI-4 – латеральный и ROI-5 – медиальный отдел.

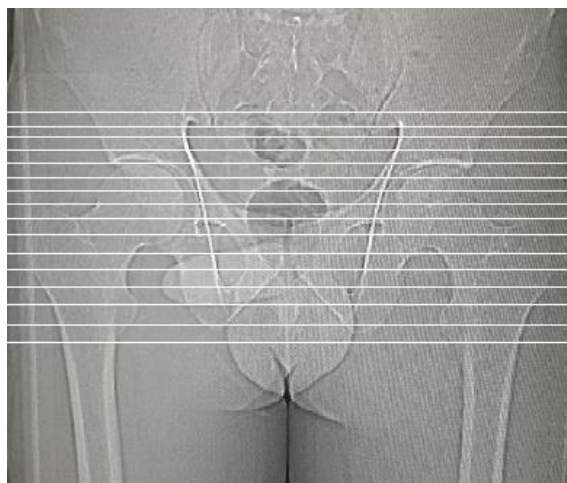
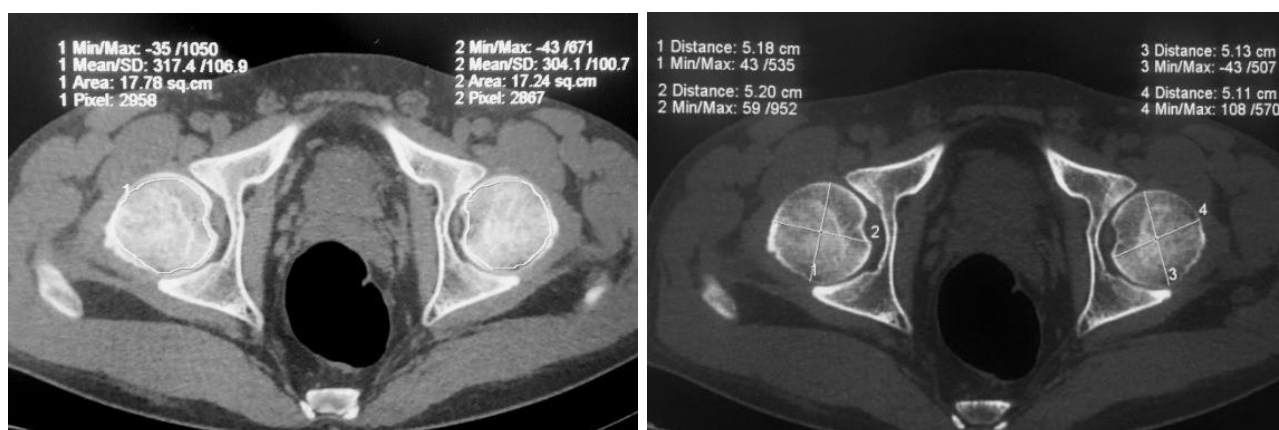


Рисунок 14. Схема КТ-денситометрии: прицельная топограмма костей таза и тазобедренных суставов, планирование срезов

$ROI_{общ}$ – выделялась общая площадь трабекулярной костной ткани, без захвата кортикального слоя (рисунок 15-а).



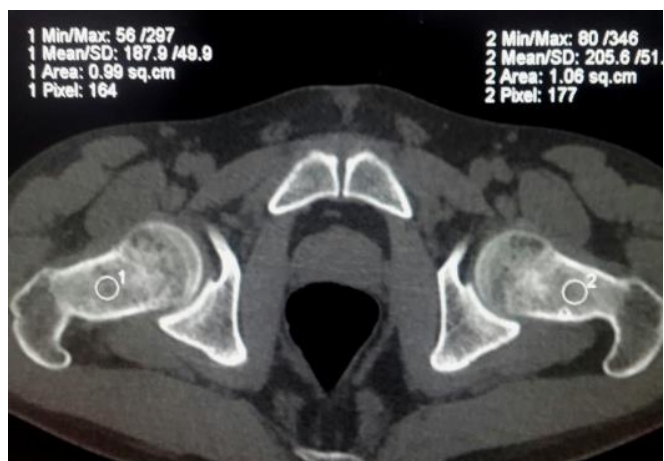
а

б

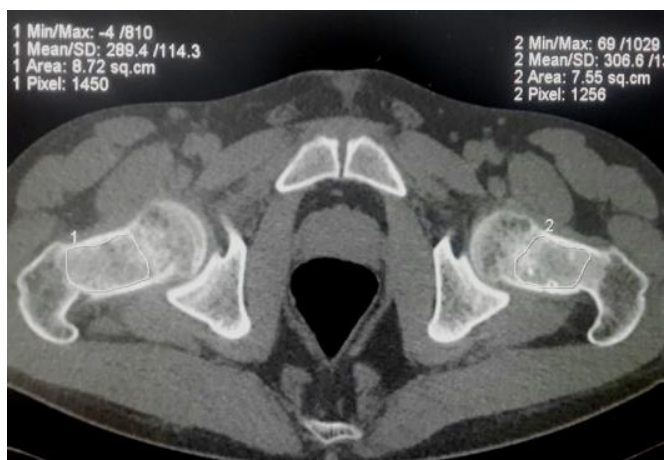
Рисунок 15. Зоны исследования: а - $ROI_{общ}$ головки бедра, б – схема измерения размеров головки бедренной кости

2. Проводилось измерение диаметра головки бедра для точного подбора размеров головки эндопротеза (рисунок 15-б).

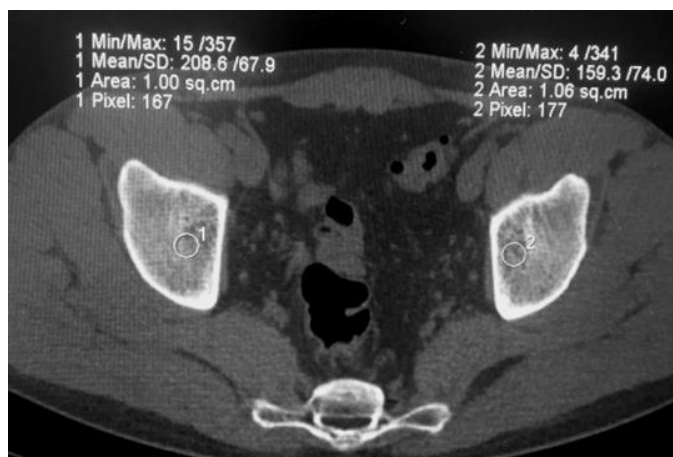
3. Проводилось измерение $ROI_{6,7}$ плотности шейки бедра (рисунок 16 а, б), а так же плотности крыши вертлужной впадины ROI_{8} (рисунок 16 в).



а



б



в

Рисунок 16. Срединная томограмма: указаны зоны исследования с данными КТ-плотности (HU) костной ткани шейки бедра ROI-6 (а) и ROI-7 (б), плотность крыши вертлужной впадины ROI-8 (в)

4. Использовалась схема подсчета КТ-плотности костной ткани ПОБК в единицах Хаунсфилда, а так же измерения длины оси и ширины шейки бедра, величины большого вертела, толщины кортикального слоя в разных отделах (рисунок 17).

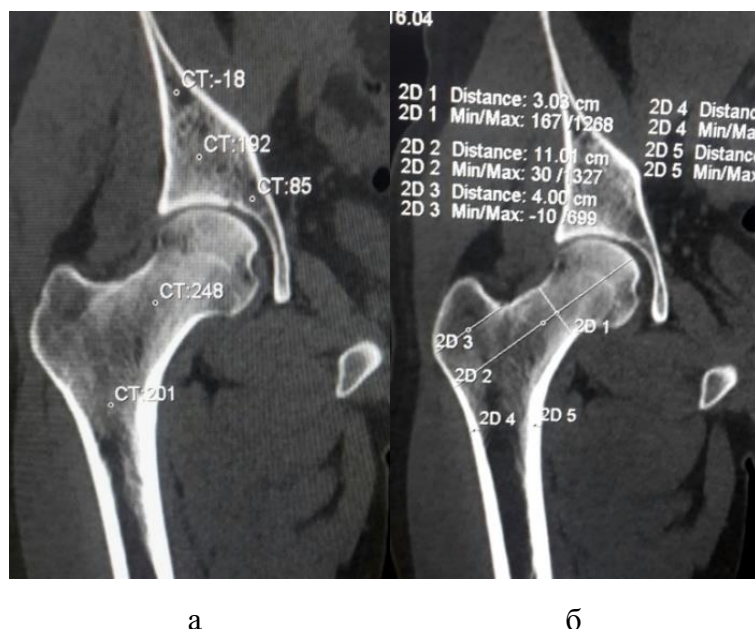


Рисунок 17. MPR-реконструкция ТБС: схема подсчета КТ-плотности костной ткани ПОБК в единицах Хаунсфилда (а), измерения длины оси и ширины шейки бедра, большого вертела, измерение толщины кортикального слоя в разных отделах (б)

При томографировании ПОБК создается карта рентгеновских коэффициентов поглощения, выражаемых в единицах Хаунсфилда (HU). Денситометрические показатели вычисляются как результат общего поглощения рентгеновских лучей в объемном элементе (вокселе) скана компьютерного томографа и являются суммой всех содержащихся в нем поглощений различных тканей [15, 39].

2.6. Гистоморфологические исследования

При проведении гистоморфометрии изучаемым материалом служили элементы синовиальной оболочки, капсулы, рубцово-измененные ткани и

гиалиновый хрящ сустава, изъятые во время операции эндопротезирования коленного сустава. Полученные ткани окрашивали по стандартной методике, результаты которой представлены на рисунке 18.

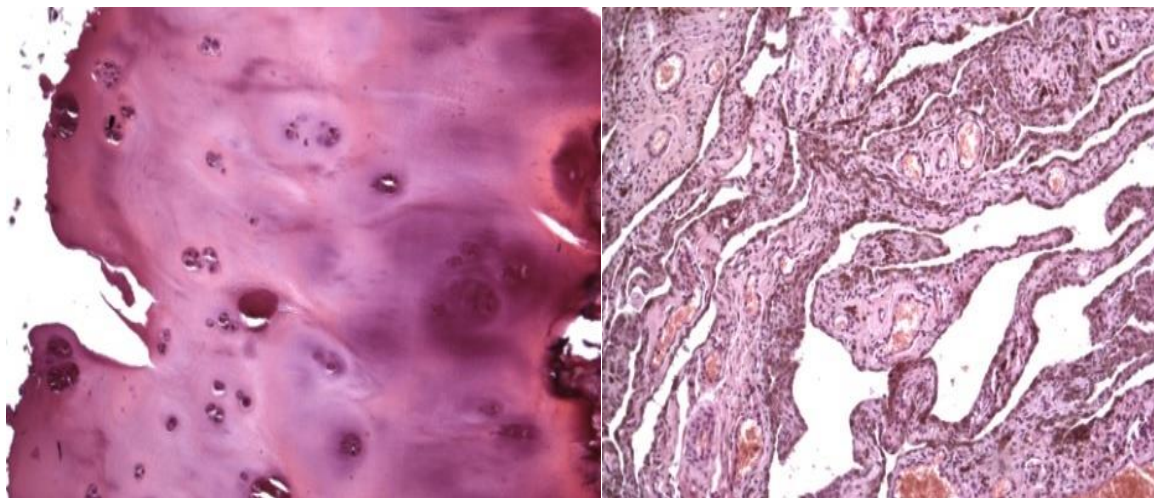


Рисунок 18. Гистоморфологические данные, полученные путем окрашивания

Как видно из рисунка 18, в препаратах выявляется гиалиновый хрящ суставной поверхности с дистрофическими изменениями и фокусами отложения солей кальция. В тканях суставной капсулы отчетливо выявляется формирование множественных полостей, в толще стенок которых видны отложения гемосидерина, прорастание многочисленных сосудов, их полнокровие; очаги свежих кровоизлияний. Разрастание фиброзной ткани с мелкими тонко- и толстостенными сосудами между костными балками. Фиброз ткани суставной капсулы с формированием тонкостенных сосудистых полостей; фокусы отложения гемосидерина.

Мелкобугристая поверхность сустава с отложением солей кальция и дистрофическими изменениями. Внутренняя поверхность суставной капсулы: чередующиеся очаги свежих и старых кровоизлияний; в просвете капсулы распадающиеся эритроциты.

2.7. Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета статистических компьютерных программ «Statisticafor Windows», 10.0 (StatSoft, USA), «Биостат» (Гланц С., 1999). Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с определением средних значений ($\bar{X}$) и стандартных отклонений (σ). После оценки данных на правильность распределения они были выражены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$) или медиана (25-75%-тили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и долей, округленных до целых значений (%). Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи t -критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни, достоверность динамики показателей при помощи парного критерия t и непараметрического критерия Вилкоксона.

Для выявления зависимостей между показателями ультразвуковой денситометрии и показателями двухэнергетической и компьютерно-томографической денситометрии использовали линейный регрессионный анализ или ранговую корреляцию Спирмена, а результат выражали в виде коэффициентов корреляции r или r_s соответственно. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчет 95% доверительного интервала, чувствительности, специфичности, положительной (ПЦПР), отрицательной предсказывающей ценности (ПЦОР) и диагностической точности методов проводили с использованием стандартных формул (Гланц С., 1999).

Отношение шансов (Oddisratio, OR) развития рассчитывался по формуле (1):

$$OR = (n_a \times N_B) / (n_b \times N_A) \quad (1);$$

—где N_A, N_B - число больных в исследуемых группах; n_a и n_b - число больных в группах, имеющих изучаемый признак.

Для расчета достоверности признаков рассчитывался χ^2 -квадрат. Доверительный интервал (CI) для OR вычислялся по методу Woolf, с

вычислением нижней OR^L (2) и верхней OR^U границей по формуле:

$$OR^L = OR^{\ln(OR) - t \cdot m}; \quad (3) \quad OR^U = OR^{\ln(OR) + t \cdot m} \quad (2)$$

- где $\ln(OR)$ – натуральный логарифм для величины OR , L – нижняя граница для $\ln(OR)$,
 t – значение t-критерия, m – стандартная ошибка для $\ln(OR)$.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле (Гэрроу Д., 1981) – отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2).

Для вычисления пороговых значений МПКТ позвоночника при ДЭРА и плотности костной ткани по Хаунсфилду вычисляли 95%ДИ по формуле (3):

$$\bar{X} - K\alpha s < X < \bar{X} + K\alpha s \quad (3);$$

где $\bar{X}$ – выборочное среднее, s – выборочное стандартное отклонение,
 $K\alpha$ – коэффициент, зависящий от доли f членов совокупности, которые должны попасть в CI, от вероятности попадания $1-\alpha$ и от объема выборки n .

Для вычисления 95%ДИ определялся $K_{0,05}$.

В работе были вычислены среднеарифметические показатели (M), средняя ошибка (m). 95% ДИ был вычислен по формуле (4):

$$95\% \text{ ДИ} = M \pm 1,96 \times m \quad (4)$$

Для оценки связи между отдельными факторами использован так называемый метод анализа ОР (5) на основе четырехпольной таблицы:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (5)$$

Достоверность различия нескольких относительных величин, связанных между собой каким-либо признаком, проверка предположения о наличии (отсутствии) связи между явлениями (без измерения ее величины), если такая связь теоретически возможна, оценка близости двух распределений нами выполнены путем вычисления показателя соответствия – χ^2 (хи-квадрат).

Критерий χ^2 определяется следующим образом (6):

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E} \quad (6);$$

- где O – наблюдаемое число в клетке таблицы сопряженности,
 E – ожидаемое число в той же клетке

Показатель соответствия говорит о том, существенна или не существенна разность между числами, полученными в процессе статистического исследования,

и теоретически вычисленными («ожидаемыми») на основе предположения об отсутствии связи между исследуемыми явлениями (на основе так называемой гипотезы). Его можно определить как критерий, устанавливающий соответствие между теоретическими и эмпирическими частотами распределения.

Приведенная ранее формула для χ^2 в случае таблицы 2×2 (то есть при 1 степени свободы) дает несколько завышенные значения. Это вызвано тем, что теоретическое распределение χ^2 непрерывно, тогда как набор вычисленных значений χ^2 дискретен. На практике это приведет к тому, что нулевая гипотеза будет отвергаться слишком часто. Чтобы компенсировать этот эффект, в формулу вводят поправку Йейтса (7):

$$\chi^2 = \sum \frac{(|O-E| - \frac{1}{2})^2}{E} \quad (7)$$

Заметим, поправка Йейтса применяется только при $v=1$, то есть для таблиц 2×2 .

Измерение связи производилось вычислением коэффициента корреляции (8) по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}} \quad (8)$$

где x и y – коррелируемые ряды, d_x и d_y – отклонения каждого из чисел этих рядов от их средних.

Средняя ошибка коэффициента корреляции вычислена по формуле (9):

$$m_r = \frac{1-r^2}{\sqrt{n}} \quad (9)$$

где r – коэффициент корреляции, n – число парных членов в корреляционном ряде.

Для оценки статистической значимости корреляции использована формула (10):

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}} \quad (10)$$

Чувствительность (Se) – это пропорция истинно положительных результатов теста среди всех больных, определялась по формуле (11):

$$Se = \frac{TP}{D_+} \times 100\% \quad (11)$$

где Se – чувствительность; TP – истинно положительные случаи; D_+ – число больных искомым заболеванием.

Чувствительность априори показывает, какова будет доля больных, у которых данное исследование даст положительный результат. Чем выше чувствительность теста, тем чаще с его помощью будет выявляться заболевание, тем, следовательно, он более эффективен. В то же время если такой высокочувствительный тест оказывается отрицательным, то наличие заболевания маловероятно. Поэтому его следует применять для исключения заболеваний. В силу этого высокочувствительные тесты нередко именуют идентификаторами. Тесты с высокой чувствительностью рекомендуется применять на ранних этапах диагностического процесса, когда требуется сузить круг предполагаемых заболеваний. Необходимо также отметить, что высокочувствительный тест дает много «ложных тревог», что требует дополнительных финансовых затрат на дальнейшее обследование.

Специфичность (Sp) – это пропорция правильных отрицательных результатов теста среди здоровых пациентов, определялась по формуле:

$$Sp = \frac{TN}{D_-} \times 100\% \quad (12)$$

где Sp – специфичность; TN – истинно отрицательные случаи; D_- – здоровые пациенты

Определив специфичность, можно априори предполагать, какова доля здоровых лиц, у которых это исследование даст отрицательный результат. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, тем, следовательно, он более эффективен. Высокоспецифичные тесты называются в диагностике дискриминаторами. Тестирование эффективно на втором этапе диагностики, когда круг предполагаемых заболеваний сужен и необходимо с большой уверенностью доказать наличие болезни. Отрицательным фактором высокоспецифичного теста является тот факт, что его использование сопровождается весьма значительным числом пропусков заболевания.

Из сказанного следует очень важный практический вывод, который состоит в

том, что в медицинской диагностике желателен тест, который был бы априорно и высокоспецифичен, и высокочувствителен. Однако в реальности этого достичь нельзя, так как повышение чувствительности теста неизбежно будет сопровождаться потерей его специфичности и, наоборот, повышение специфичности теста сопряжено со снижением его чувствительности. Таким образом, чтобы создать оптимальную диагностическую систему, нужно найти компромисс между показателями чувствительности и специфичности, при которых финансовые затраты на обследование будут оптимально отражать баланс между рисками «ложных тревог» и пропуска заболеваний.

Точность (Ac) – это пропорция правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов, определялась по формуле (13):

$$Ac = \frac{TP+TN}{D_++D_-} \times 100\% \quad (13)$$

где Ac – точность; TP – истинно положительные решения; TN – истинно отрицательные решения; D_+ – все здоровые пациенты; D_- – все больные пациенты.

Точность отражает то, сколько всего правильных ответов получено в результате испытаний данного теста.

Для правильного понимания диагностической эффективности методов исследования важную роль играют критерии апостериорной вероятности – прогностичность положительного и отрицательного результатов - эти критерии показывают, какова вероятность заболевания (или его отсутствия) при известном результате исследования, апостериорные показатели имеют большее значение, чем априорные.

Прогностичность положительного результата ($+VP$) – это пропорция истинно положительных случаев среди всех положительных значений теста, определяется по формуле (14):

$$+PV = \frac{TP}{TP+FN} \times 100\% \quad (14)$$

где $+PV$ – прогностичность положительного результата; TP – истинно положительные случаи; FN – ложноотрицательные случаи.

Прогностичность положительного результата, таким образом, напрямую

показывает, насколько велика вероятность болезни при положительных результатах исследования.

Прогностичность отрицательного результата ($-VP$) – это пропорция верно отрицательных случаев среди всех отрицательных решений, определяется по формуле (15):

$$-PV = \frac{TN}{TN+FP} \times 100\% \quad (15)$$

где $-PV$ – прогностичность отрицательного результата; TN – истинно отрицательные случаи; FP – ложноположительные случаи

Данный критерий, таким образом, показывает, насколько велика вероятность того, что пациент здоров, если результаты теста отрицательные.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка исходов лечения при гемофилических артрозах невозможна без использования методов, учитывающих не только их функциональное состояние и объективные клинические симптомы, но и субъективное мнение пациента. Для оценки исследований при различных патологиях крупных суставов применяют шкалы WOMAC, Goldberg и шкалу оценки качества жизни SF-36, позволяющие оценивать влияние патологии на социальный статус больного [15].

3.1. Оценка клинико-anamnestических данных, функциональной способности и качества жизни пациентов при гемофилических артрозах до операции эндопротезирования

Для оценки клинико-anamnestических данных, функциональной способности и качества жизни пациентов с гемофилией до и после операции эндопротезирования коленного сустава использовалась шкала KOOS, при эндопротезировании тазобедренного сустава – шкала Харриса.

Анкетирование пациентов перед операцией ЭП КС с использованием шкалы KOOS. Шкала KOOS разработана для оценки функции коленного сустава и участия пациента в повседневной и активной спортивной жизни. Сочетая в себе черты шкал WOMAC и SF-36, KOOS является весьма удобной, пригодной не только для заполнения специалистом, но и для самоанкетирования пациентами [15].

KOOS включает 5 основных параметров: интенсивность боли – P (масимальный балл 36), симптомы –S (28 баллов), ежедневную активность –A (68 баллов), спортивную активность – SP (20 баллов), качество жизни –LQ (16 баллов), - зависящих от состояния коленного сустава. Затем подсчитывается общий нормализованный показатель – N, который в сумме составляет 168 баллов.

Опросник был адаптирован к пациентам с гемофилией (таблица 3): так как эта категория больных, имеющих гемартрозы с детства, ограничивает себя от активных видов спорта, поэтому параметр «спортивная активность» был исключен из перечня

опросника (0 баллов), в результате общий нормализованный показатель N равен 148 баллов. Обработка результатов произведена электронной программой с автоматическим подсчетом результатов анкетирования в Excel.

Таблица 3

Шкала KOOS, адаптированная к пациентам с гемофилией

Признак	Максимальное значение (баллы)	Формула	Нормализация у здоровых людей (%)
Боль (P)	36	$100 - (\sum P1 \dots P9) \times 100/36$	100%
Симптомы (S)	28	$100 - (\sum S1 \dots S7) \times 100/28$	100%
Ежедневная активность (A)	68	$100 - (\sum A1 \dots A17) \times 100/68$	100%
Спортивная активность (SP)	0	$100 - (\sum SP1 \dots SP17) \times 100/0$	0
Качество жизни (LQ)	16	$100 - (\sum LQ1 \dots LQ4) \times 100/16$	100%
Общий нормализованный показатель (N)	148	$100 - (\sum N1 \dots N5) \times 100/168$	100%

Практически у всех пациентов с гемофилией встречается патология КС и очень часто она является причиной инвалидизации больных еще в молодом возрасте [4, 6, 11]. Снижение функциональной активности создает серьезные психоэмоциональные проблемы у детей и подростков вследствие их вынужденной изоляции и зависимости от посторонней помощи. Около 70% больных страдает тяжелыми и среднетяжелыми формами течения гемофилии, при которых поражения опорно-двигательного аппарата носят прогрессирующий характер и служат основной причиной ранней инвалидизации.

В таблице 4 отражены результаты анкетирования по опроснику KOOS и нормализация показателей у пациентов с гемофилией и патологией коленных суставов перед эндопротезированием. А также в контрольной группе по результатам анкетирования по опроснику KOOS было рассчитано значение LQ для здоровых лиц, равное 100%.

Таблица 4

Нормализация показателей шкалы KOOS у пациентов с гемофилией и патологией КС перед эндопротезированием (n=65)

№	Признак	Мак баллы в норме	Сумма баллов у больных ГА до операции	Нормализация(%) до операции
1	Боль (P)	36	10,6	29,4%
2	Симптомы (S)	28	5,6	20,1%
3	Ежедневная активность (A)	68	12,1	17,8%
4	Спортивная активность (S)	0	0	0
5	Качество жизни (LQ)	16	2,8	18%
6	Общий нормализованный показатель (N)	148	31,5	21,3%

Как видно из таблицы 6, все пациенты предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром, ограничение движений и снижение функциональной активности: невозможность стоять на выпрямленных ногах из-за контрактуры, ходить по прямой поверхности, подниматься или спускаться по лестнице и другие симптомы, снижающие качество жизни пациента с гемофилическим артрозами (LQ=18%). Общий нормализованный показатель N составил 21,3%.

Таким образом, применение шкалы KOOS с графическим отображением состояния коленного сустава до операции дает возможность наглядно представить состояние показателей активности и качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом коленного сустава перед эндопротезированием.

Анкетирование пациентов перед операцией ЭП ТБС с использованием опросника Харриса. Оценка исходов эндопротезирования ТБС и качества жизни проводилась по оценочной шкале Харриса, согласно которой учитывались следующие критерии: жалобы на боли, их интенсивность, ежедневная активность пациента – есть ли хромота, нуждается в дополнительной опоре, какова ходьба на расстояние, как пациент надевает обувь, способность сидеть, имеется ли деформация сустава и контрактура, каков объем движения в суставе. В конце, после опроса суммируются все ответы, и результаты заносятся в анкету, далее

проводился компьютерный анализ [52].

Анкету заполняли в присутствии врача до операции, затем на приеме у врача через 3, 6, 12 месяцев и через 2 года после операции. Проводилось измерение длины конечностей, объема движений в оперированном суставе. Суммарная оценка позволяла судить о функции ТБС до операции и результате проведенного лечения. В таблице 5 отражены результаты анкетирования и нормализации показателей у пациентов с гемофилитическим артрозом ТБС перед эндопротезированием.

Таблица 5

Оценка функции ТБС по Харрису у больных с 3-4 стадией ГА до эндопротезирования

Признак		Мах баллы	Сумма баллов у больных ГА ТБС n=9	%
1) Интенсивность боли		44	9,2	20,9%
2) Ежедневная активность:		47	9,5	20,2%
	Хромота	11	2,5	
	Дополнительная опора	11	1,5	
	Ходьба на расстоянии	11	2,0	
	Одевание обуви и носков	4	2,0	
	Способность сидеть	5	1,5	
	Общественный транспорт	1	0	
Подъем по лестнице		4	0	
3) Деформация сустава и контрактура:		12	3,0	25%
	Фиксированное приведение	4	1	
	Фиксированная ротация	4	1,5	
	Сгибательная контрактура	4	1	
	Изменение длины конечностей	4	1,5	
4) Объем движений в суставе		5	2,2	44%
	Сгибание	1	0,5	
	Отведение	1	0,5	
	Приведение	1	0,5	
	Наружная ротация	1	0,4	
	Внутренняя ротация	1	0,2	
Суммарная оценка		100	23,9	23,9%

Как видно из таблицы 5, суммарная средняя оценка обследованных до операции пациентов с поздними стадиями гемофилитического артроза составила 23,9 баллов из 100 баллов, что соответствует низкому исходному качеству жизни пациентов до операции эндопротезирования. При клиническом обследовании и сборе анамнеза учитывались жалобы при поступлении, локальный статус. Пациенты с гемартрозами жаловались на болевой синдром в 100%, жалобы были в основном на выраженную боль, беспокоящую постоянно, ограничение активности, пациенты обычно и многократно принимали более сильные обезболивающие препараты. Функция ТБС снижена, походка меняется, сильная хромота, постоянно ходят с костылями или тростью, некоторые передвигаются только по квартире, при помощи коляски, что естественно затрудняет передвижение по лестнице, наклоняться, надевать обувь, носки становится трудно. Сидеть длительное время не могут, практически не пользуются общественным транспортом.

При осмотре выявлена деформация сустава практически у всех пациентов, с формированием сгибательной контрактуры, нарушением ротационных движений, из-за чего конечность может иметь разницу в длине более чем 3 см. Объем в ТБС ограничен, так проведенные нами ангулометрические исследования показывают, что у всех пациентов с гемофилитическим артрозом ТБС функции конечностей были нарушены необратимыми тугоподвижностями, объем движений в суставе по шкале Харриса оценивался на 44% за счет ограничения общей амплитуды движения на 66%. Использование опросника Харриса дает большую информацию о состоянии ТБС на момент поступления в стационар и позволяет количественно оценить функцию сустава до операции, а также возможность проследить за ней в разные сроки после эндопротезирования, оценить в дальнейшем эффективность лечения.

3.2. Результаты лучевых методов (рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии) в диагностике гемофилических артрозов

Всем пациентам при поступлении в стационар проведено рентгенологическое исследование коленных и тазобедренных суставов с использованием цифровой системы «Siemens», исследование проводилось до и после операции эндопротезирования (рисунок 19).



Рисунок 19. Рентгенограммы коленного сустава до (а) и после (б) эндопротезирования

При исследовании использовали стандартные укладки. В некоторых случаях у больных гемофилией имелись выраженные деформации суставов, не позволяющие выполнить классическую укладку. Для полноценного обследования КС применяли дополнительные проекции. Направляя луч параллельно суставной поверхности большеберцовой кости, независимо от степени выраженности контрактуры коленного сустава, можно получить полное представление о состоянии суставной щели.

После оценки формы, размеров, контуров смежных эпиметадиафизов костей, образующих сустав, структуры их губчатого и кортикального веществ, производилось предварительное заключение о степени выраженности и распространенности изменений (кистоз костей сустава, остеопороз, предполагаемая остеопения, местный, регионарный, распространенный,

предположительно системный процесс). При этом учитывали: архитектуру костной структуры губчатого и компактного вещества, соотношение толщины кортикальных пластинок диафизов к ширине костномозгового канала.

Рентгенография ТБС проводилась в прямой проекции, лежа на спине, с поворотом стопы исследуемой конечности кнутри на 15-20 градусов, кассета располагалась продольно, с центрацией луча на точку на границе средней и наружной трети линии, соединяющей лонный бугорок и переднюю подвздошную ость (рисунок 20).

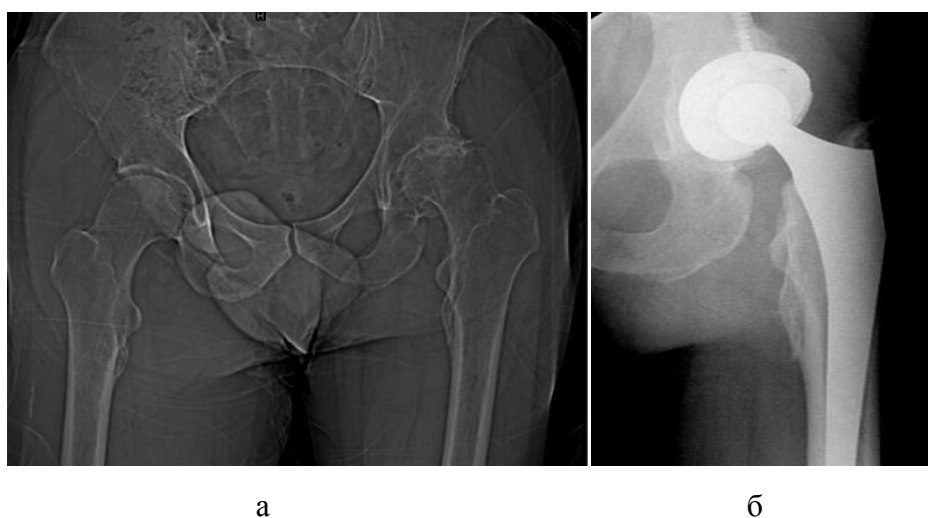


Рисунок 20. Рентгенограмма правого и левого ТБС до операции (а) и рентгенограмма левого ТБС после эндопротезирования (б)

Всем пациентам с целью уточнения изменений в костях, формирующих сустав, перед эндопротезированием выполняли КТ, которую проводили на мультиспиральном аппарате «Siemens». К сожалению, после операции эндопротезирования проводить КТ не представлялось возможным из-за выраженных артефактов от металла эндопротеза.

Рентгенография и рентгеновская компьютерная томография в диагностике гемофилических артрозов коленных суставов.

У 87 обследованных пациентов выявлено поражение 113 суставов: 104 КС (92%) и 9 (8%) ТБС.

Учитывая преимущественное поражение КС (n=104) по сравнению со

значительно меньшим поражением ТВС (n=9), было решено провести анализ прогрессирования суставного поражения при гемофилических артрозах для КС.

Рентгенологические признаки артроза правого КС определяются в 56 суставах, левостороннее поражение - в 48 суставах, из-за постоянных гемартрозов у 25 пациентов выявлено двустороннее поражение.

Для оценки тяжести поражений КС у больных гемофилией придерживались клинко-рентгенологической классификации Э. З. Новиковой [100], в которой различают четыре стадии гемофилического артроза.

На I стадии увеличен объём сустава за счёт кровоизлияния. В «холодном» периоде функция сустава не нарушена, но рентгенологически может обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы и умеренный остеопороз суставных концов.

На II стадии определяются характерные изменения в субхондральном слое эпифизов – краевые узур, образование субхондральных кист. Визуализируются небольшие краевые дефекты на боковых поверхностях суставных концов от локального воздействия гематом. Остеопороз прогрессирует. Объём движений в суставе уменьшен.

На III стадии сустав значительно увеличен, дефигурирован, имеется гипотрофия мышц. Амплитуда движений резко ограничена. Рентгенологически определяется деформация суставных концов, разрушение субхондрального слоя, сужение суставной щели. Имеются краевые костные разрастания, выражен остеопороз.

На IV стадии функция сустава полностью утрачивается, суставная щель резко сужена или отсутствует. Отмечается выраженный склероз субхондрального слоя кости и кистовидная перестройка эпифизов.

Согласно указанной классификации, по данным рентгенографии из 104 обследованных КС в 27 (26%) случаях патологии не выявили (хотя пациенты жаловались на боли в суставах), I рентгенологическая стадия диагностирована в 6 (5,8%) КС, II стадия – в 7 (6,7%), рентгено-признаки артроза III стадии выявлены в 39 (37,5%), IV стадии - в 25 (24%) суставах. У всех 9 больных с жалобами на

боли в ТБС рентгенкартина соответствовала III-IV стадиям артроза с грубым нарушением функции суставов.

Как отмечалось ранее, данная классификация не имеет достаточно четких критериев каждой стадии и является, на наш взгляд, ориентировочной в оценке тяжести суставного поражения. В настоящее время, как правило, не ограничиваются лишь рентгенологическим исследованием и в окончательном заключении учитывают результаты дополнительных методов исследований, позволяющих с большей точностью судить о патологических изменениях в суставе.

Помимо признаков, приведенных в классификации, ряд авторов отмечает характерное изменение надколенника в виде увеличения его переднезаднего размера, приобретения квадратной или прямоугольной формы и небольшого смещения в латеральную сторону [88]. Типичным симптомом является кратеро- или туннелеподобное разрушение в области межмыщелковой ямки бедренной кости [124, 101].

Традиционно для определения рентгенологической стадии остеоартроза коленных суставов используется классификация I. Kellgren и I. Lawrence (1957) [246], усовершенствованная M. Lequesne в 1982 г. [257], основанная на оценке степени выраженности сужения рентгеносуставной щели, субхондрального остеосклероза и величины краевых костных разрастаний, в ней выделяют 4 стадии.

Стадии остеоартроза по I. Kellgren и L. Lawrence (1957) [246, 257]:

0 – отсутствие рентгенологических признаков;

I – сомнительная;

II – минимальная;

III – средняя;

IV – выраженная.

Как известно, ведущим признаком является сужение суставной щели [69]. Выраженность его зависит от стадии артроза. Для количественной оценки суставной щели различают 4 степени: 1 степень – сужение до 25% от нормы, 2

степень – 25-50%, 3 – на 50% и более, 4 степень – суставная щель отсутствует полностью или частично. Костный анкилоз возникает крайне редко, как правило, формируется фиброзный анкилоз. Иногда на рентгенограмме определяется тень обызвестившейся гематомы.

В крупных суставах, особенно в коленных, определяются краевые вдавления по боковым поверхностям эпифизов, возникающие в результате высокого внутрисуставного давления, кроме того, имеются краевые костные разрастания. В КС определяется увеличение высоты медиального мыщелка и типичное аркадообразное разрушение межмыщелковой ямки бедренной кости.

Одним из ранних рентгенологических признаков является остеопороз. Он встречается почти в 100% случаев. Количественно он определяется при проведении компьютерной томографии. По мере прогрессирования артроза остеопороз нарастает. Нередко возникают внутрисуставные переломы. На фоне остеопороза у некоторых больных выявлялось атипичное расположение костных балок, соответствующее силовым линиям нагрузки. Особенно отчетливо эти изменения проявлялись в эпифизах бедренной, большеберцовой и пяточной костей [100, 124, 88].

При рентгенографии у пациентов с гемофилическим артрозом были выявлены следующие изменения: снижение высоты суставной щели различной степени выраженности – 98,5% случаев; субхондральный остеосклероз – 99,2% случаев; краевые костные разрастания суставных поверхностей коленного сустава – 87,8% случаев; деформация эпифизов костей, формирующих коленный сустав – 54,5% случаев; регионарный остеопороз – 50,6% случаев; анкилоз в 34,2% случаев.

Таким образом, рентгенологический метод при патологии коленного сустава визуализирует костную ткань, структуру суставных концов костей и остается важнейшим, одним из первых традиционных методов лучевой диагностики при обследовании пациентов первичного звена, что важно в условиях оптимизации обследования и лечения больных с гемофилическими артрозами.

Однако, учитывая, что рентгенологическая картина на стадии

остеоартроза достаточно многообразна, мы провели уточнение стадийности рентгенологических признаков гемофилических остеоартрозов вне обострения (т. е. без клиники острого гемартроза).

В настоящее время, как правило, не ограничиваются лишь стандартным рентгенологическим исследованием, и в окончательном заключении учитывают результаты других методов исследований, позволяющих с большей точностью судить о патологических изменениях в суставе, и одним из таких методов является рентгеновская компьютерная томография [12, 120, 121].

Рентгеновская компьютерная томография в диагностике гемофилических артрозов КС.

Компьютерно-томографическое обследование проведено после рентгенографии 104 КС, и из 27 (26%) суставов, не имевших на рентгенограммах признаков артроза, на компьютерно-томографических сканах выявлены изменения, соответствующие I стадии в 19 (70,4%) суставах и II стадии – в 8 (29,6%) суставах. Во всех этих суставах выявили КТ-признаки остеопороза в виде локальных участков разрежения костной ткани, тогда как на рентгенограммах эти участки не видны. Это свидетельствует о том, что традиционная рентгенография на I стадии заболевания не дает положительных результатов.

Таким образом, при I стадии отсутствие рентгенологических признаков заболевания на рентгенограммах не исключает наличие патологического процесса и требует дальнейшего исследования и динамического наблюдения, и более детальную картину на начальных стадиях предоставляет компьютерная томография. Ранняя диагностика костных изменений при гемофилических артрозах дает надежду на благоприятный исход заболевания при консервативном или хирургическом лечении.

Для более точного определения костных изменений на разных стадиях гемофилических артрозов нами предложен способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии, дополненный данными рентгеновской компьютерной томографии (заявка на изобретение № 34986-2016, акт внедрения № 6, приложение 1, 3) (таблица 6).

Таблица 6

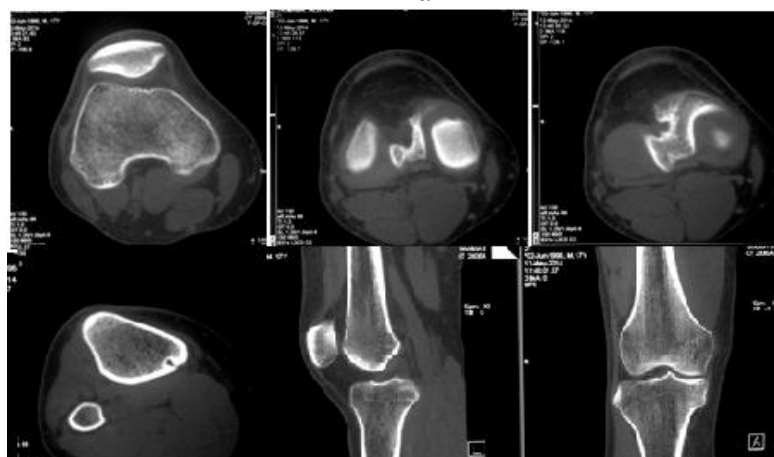
Оценка прогрессирования гемофилического артроза КС при стандартной рентгенографии, дополненная данными рентгеновской компьютерной томографии, методом полуколичественной оценки

Стадия	Признаки заболевания
I	На рентгенограммах: высота суставной щели не снижена либо снижение незначительное (до 10%), краевые остеофиты отсутствуют, субхондральные кисты отсутствуют На компьютерных томограммах: видны единичные субхондральные кисты со склеротическим ободком, субхондральный склероз незначительный, некоторое утолщение и уплотнение суставной капсулы, крупнопетлистая костная структура суставных концов в краевых отделах как признак невыраженного остеопороза
II	На рентгенограммах: незначительное (от 10 до 25–50%) снижение высоты суставной щели, единичные мелкие остеофиты На компьютерных томограммах: 2–3 мелкие субхондральные кисты со склеротическим ободком, местами с прерыванием контура, невыраженный субхондральный склероз, локальный в медиальной или латеральной части тибеофemorальной области или пателлофemorальной области сустава, определяется краевая узурация в субхондральном слое эпифизов, суставные контуры неровные, межмышечковые возвышения несколько заострены, небольшие краевые дефекты на боковых поверхностях суставных концов от локального воздействия гематом, костная структура крупнопетлистая, ячеистая
III	На рентгенограммах и компьютерных томограммах: деформация суставных концов, снижение высоты суставной щели более 50%, субхондральный слой разрушен за счет 1 крупного или 3 мелких краевых остеофитов и более, 2–3 крупные или 3–5 мелких субхондральных кист и более; на компьютерных томограммах: как при асептическом некрозе – признаки импрессионного перелома, умеренный субхондральный склероз, межмышечковые возвышения сглажены, разрушены, костная структура метафизов костей резко крупнопетлистая, ячеистость неравномерная за счет выраженного остеопороза
IV	На рентгенограммах и компьютерных томограммах: суставные поверхности резко деформированы, расплющены, суставная щель резко сужена либо полная облитерация межкостного пространства с формированием фиброзного, чаще костного анкилоза, крупные краевые остеофиты, крупные кисты в субхондральном слое более 4-5, значительно выраженный, распространенный субхондральный остеосклероз; на компьютерных томограммах: повышение КТ-плотности в участках импрессионного перелома, подвывихи, смещение надколенника и его различная деформация, выраженный остеопороз в виде крупной ячеистой структуры. Отмечены узурация либо дефекты костей от сдавления хронических гематом, а также участки остеосклероза на рентгенограммах и повышение плотности при КТ-денситометрии в окружающих мягких тканях за счет обызвествленных гематом

I стадия: на рисунке 21 представлены рентгенограммы и КТ пациента с I стадией: высота суставной щели не снижена либо снижение незначительное (до 10%), краевые остеофиты отсутствуют, субхондральные кисты отсутствуют, на компьютерных томограммах видны единичные субхондральные кисты со склеротическим ободком, субхондральный склероз незначительный, некоторое утолщение и уплотнение суставной капсулы, крупнопетлистая костная структура суставных концов в краевых отделах как признак невыраженного остеопороза.



а



б

Рисунок 21. Рентгенограммы правого КС в прямой и боковой проекциях (а) пациента Ж., 15 лет, с гемофилией А, тяжелое течение, объем движений не нарушен, на серии КТ (б) в аксиальной проекции и МПР-реконструкции изображений – признаки артроза I стадии

II стадия: незначительное (от 10 до 25-50%) снижение высоты суставной

щели, единичные мелкие остеофиты, на КТ-сканах 2-3 мелкие субхондральные кисты со склеротическим ободком, местами с прерыванием контура, невыраженный субхондральный склероз, локальный в медиальной или латеральной частях тибео-фemorальной области или пателло-фemorальной области сустава, определяется краевая узурация в субхондральном слое эпифизов (рисунок 22).



Рисунок 22. Рентгенограммы левого КС в прямой и боковой проекциях (а) и КТ в аксиальной проекции и при МПР и 3D-реконструкции изображений (б) пациента А., 53 года, с гемофилией А, тяжелое течение, с признаками артроза II стадии, объем движений несколько ограничен

Суставные контуры неровные, межмыщелковые возвышения чуть заострены, небольшие краевые дефекты на боковых поверхностях суставных концов от локального воздействия гематом, костная структура крупнопетлистая, ячеистая.

III стадия: на рентгенограммах и КТ-сканах деформация суставных концов, снижение высоты суставной щели более 50%, субхондральный слой разрушен за счет одного крупного или 3 мелких краевых остеофитов и более, 2-3 крупные или 3-5 мелких субхондральных кист и более, с признаками импрессионного перелома на серии КТ (рисунок 23).



а



б

Рисунок 23. Рентгенограммы правого КС в прямой и боковой проекциях (а), серия компьютерных томограмм в аксиальной проекции и при MPR-, 3D-реконструкции (б) пациента К., 33 года, с гемофилией А, тяжелое течение, с гемофилическим артрозом III стадии

Отмечен умеренный субхондральный склероз, межмышелковые возвышения сглажены, разрушены, костная структура метафизов костей резко крупнопетлистая, ячеистость неравномерная за счет выраженного остеопороза.

IV стадия: суставные поверхности резко деформированы, расплющены,

суставная щель резко сужена либо полная облитерация межкостного пространства, с формированием фиброзного анкилоза чаще костного, крупные краевые остеофиты, крупные кисты в субхондральном слое в количестве более 4-5, значительно выраженный, распространенный субхондральный остеосклероз, повышение КТ-плотности в участках импрессионного перелома, подвывихи, смещение надколенника и различная его деформация, выраженный остеопороз в виде крупной ячеистой структуры. Отмечена узурация либо дефекты костей от сдавления хроническими гематомами, а также участки остеоклероза на рентгенограммах и повышение плотности при КТ-денситометрии в окружающих мягких тканях за счет обызвествленных гематом.

На рисунке 24 представлены рентгенограммы левого КС в прямой и боковой проекциях пациента М., 26 лет, с гемофилией А, тяжелым течением.



Рисунок 24. Рентгенограммы пациента М., 26 лет, с рентгенкартиной ГА левого КС IV стадии, заднего подвывиха проксимального отдела левых большеберцовой и малоберцовой костей

В основном на операцию эндопротезирования КС госпитализировались пациенты с гемофилическими артрозами в запущенных стадиях, поэтому нами представлено больше рентгенограмм с 3-4 стадией (рисунки 26, 27), на которых мы видим все характерные рентгенпризнаки артрозов, соответствующие описанной в нашей классификации картине.

На рисунке 25 представлены рентгенограммы правого КС пациента Н., 41

лет, с гемофилией А, тяжелым течением.

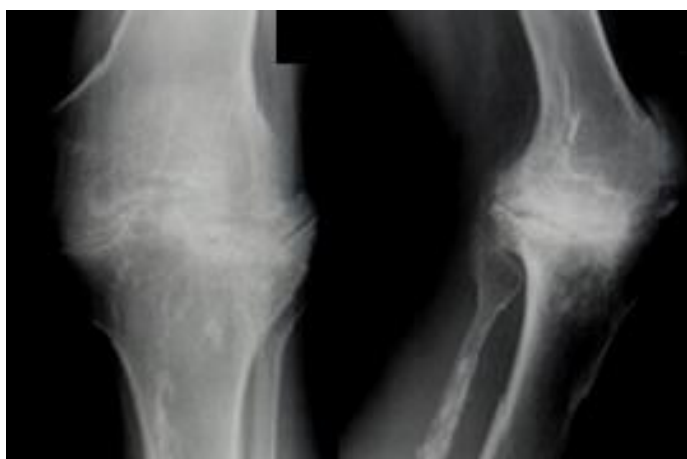


Рисунок 25. Рентгенография в 2-х проекциях правого КС пациента Н., 41 год, с гемофилией А, тяжелым течением, гемофилический артроз IV стадии

На рисунке 26 на рентгенограмме у пациента определяется деформация и дефект передней поверхности костей вследствие сдавления гематомой, смещение надколенника вверх и латерально.

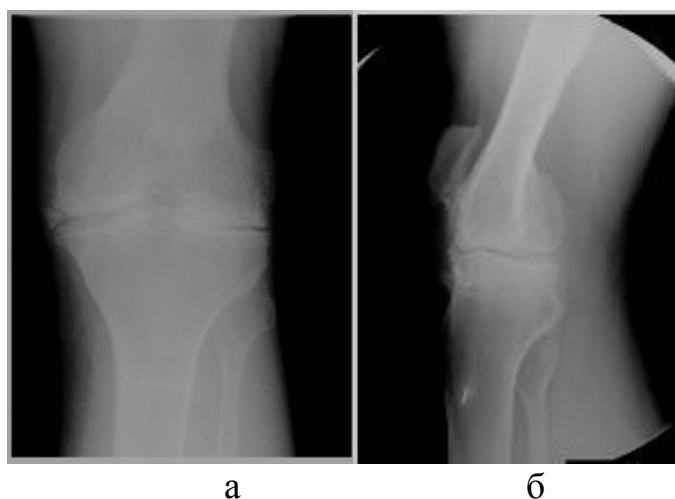


Рисунок 26. Рентгенография левого КС в прямой (а) и боковой (б) проекциях пациента Ш., 50 лет, с гемофилией А, тяжелым течением, артроз КС IV стадии, инвалид II группы с детства

На рисунке 27 на рентгенограммах правого (а) и левого (б) КС в 2-х проекциях пациента Н., 32 года, с гемофилией А, тяжелым течением, выявлены

признаки артроза коленных суставов III-IV стадии.

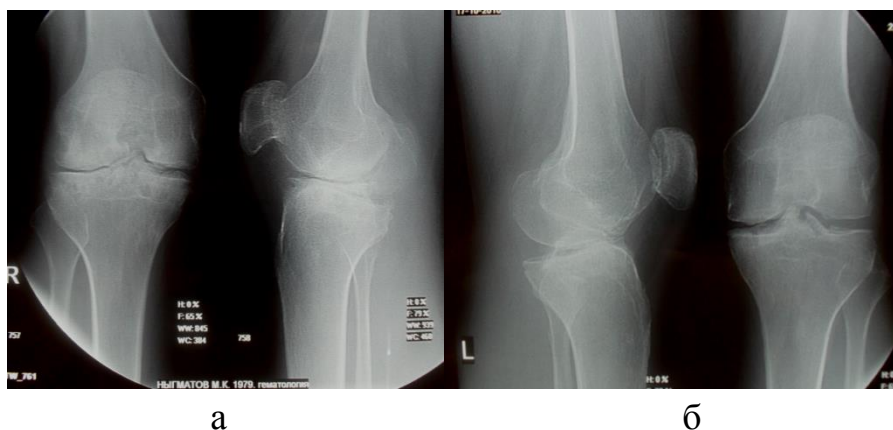
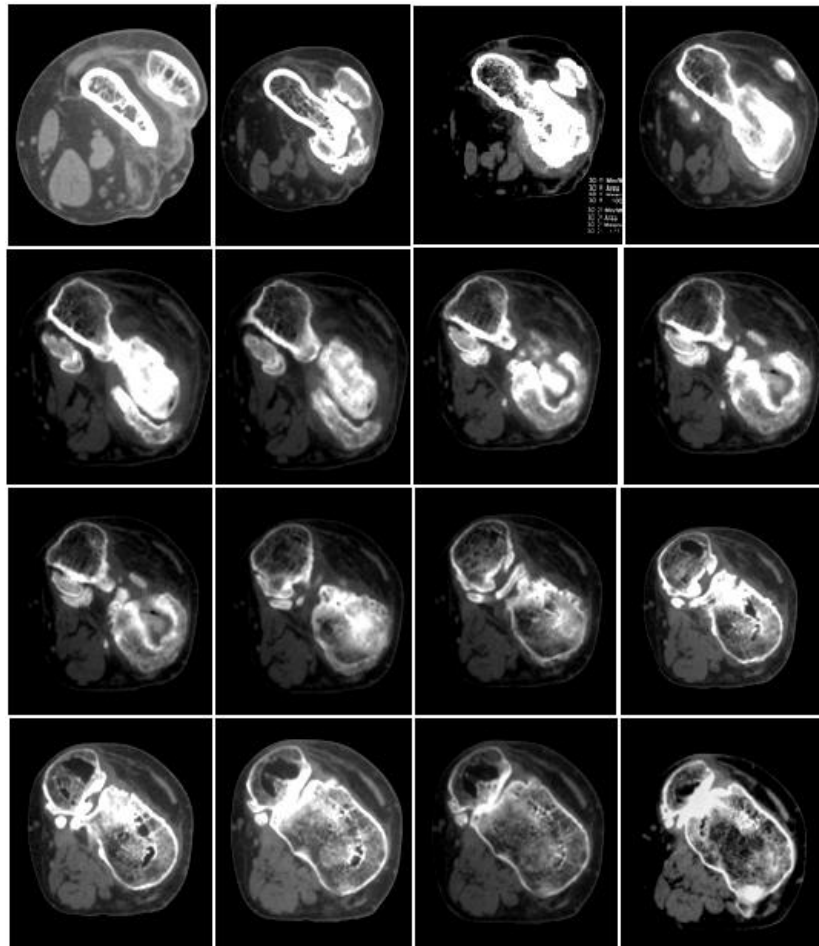


Рисунок 27. Рентгенография правого (а) и левого (б) КС в 2-х проекциях пациента Н., 32 года, с гемофилией А, тяжелым течением, артроз III-IV стадии

На рисунках 28 и 29 представлены рентгенограммы правого и левого КС в прямой проекции (рисунок 28 а) и боковой проекции (рисунок 28 б), КТ левого коленного сустава (рисунок 29 а, б, в) больного А., 40 лет, с диагнозом: гемофилитический артроз КС справа и слева IV степени, гемофилия А, тяжелое течение, инвалид I группы с детства.



Рисунок 28. Рентгенография КС в прямой (а) и боковой (б) проекциях пациента А., 40 лет, с гемофилитическим артрозом правого и левого КС IV стадии

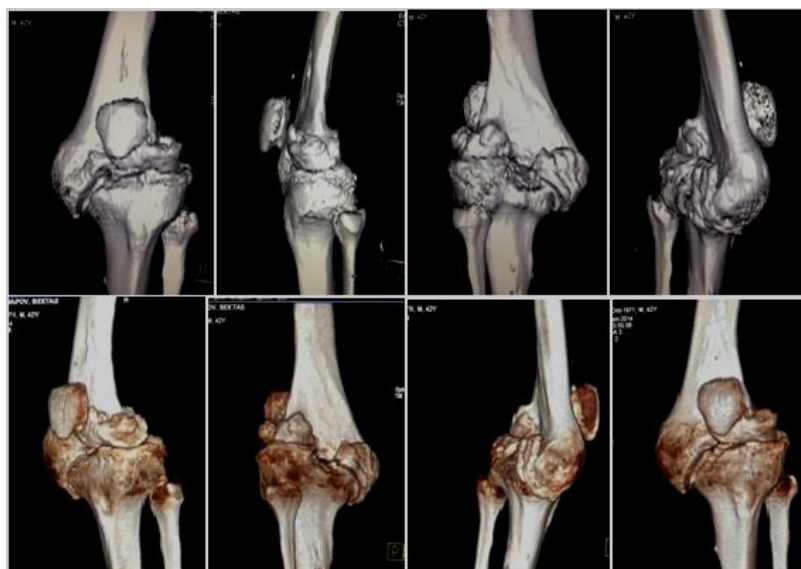


а



б

Рисунок 29. КТ левого КС в аксиальной проекции (а)
и при МПР изображений (б)



В

Рисунок 29, в. Тот же пациент, 3D-реконструкция изображений

Компьютерно-томографическое исследование позволило выявить изменения, характерные и для поздних стадий, у большего числа больных: II стадия артроза в 11 (10,6%) КС, III стадия – в 42 (40,4%) суставах, IV стадия – в 32 (30,7%). Сравнительная характеристика стадий прогрессирования гемофилического артроза КС при стандартной рентгенографии и компьютерной томографии представлена в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика стадий прогрессирования ГА КС при стандартной рентгенографии и компьютерной томографии

Стадии	Рентгенография	КТ
Без изменений	27 (26,0%)	–
I	6 (5,8%)	19 (18,3%)
II	7 (6,7%)	11 (10,6%)
III	39 (37,5%)	42 (40,4%)
IV	25 (24,0%)	32 (30,7%)
Всего	104 (100%)	104 (100%)

Из КТ-признаков в 56,4% случаях выявлена кистовидная перестройка структуры дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей, без изменения их форм. Также перед операцией на КТ определялся сегментарный коллапс субхондральной пластинки, в 78,6% – воспалительное утолщение суставной капсулы с небольшим количеством неоднородной жидкости (геморрагическая жидкость). Остеопоротические изменения выявлены при КТ практически во всех обследованных суставах, тогда как на рентгенограммах регионарный остеопороз был отмечен в 50,6%.

Особенностью диагностики на КТ было выявление участков разрежения кости в виде внутрикостных полостей размером от 0,5 до 1-2 см и более.

Если таковые изменения выявляются у пациентов без гемофилии, то интерпретация участков разрежения больше относилась бы к локальному остеопорозу, хотя при локальном остеопорозе в полостях содержимое однородное за счет жирового костного мозга, при КТД в пределах $-50-(-65)$ HU. В нашем исследовании при проведении КТ у пациентов с гемофилией выявленные участки разрежения кости были с неоднородным содержимым, плотностью $-25-(-60)$ HU, местами до $+12-(+45)$ HU (вероятно, вследствие внутрикостных кровоизлияний при гемофилии).

Установленные результаты были подтверждены в ходе операции эндопротезирования, когда хирурги при вскрытии этих полостей извлекали плотные темные кровяные сгустки, смешанные с жировым костным мозгом. После экскохлеации этих кист операторы проводили «пломбирование» – заполняли костным цементом опустевшие участки кости, чтобы при имплантации из-за импрессионного перелома тонких стенок «пустых» кист не произошло смещение тибиального или феморального компонентов эндопротеза.

Анализируя результаты проведенного клинико-рентгенологического и КТ-обследований, выделены рентгенологические и КТ-признаки различных стадий гемофилических артрозов.

КТ, в отличие от рентгенографии (рисунок 30), обладает высокой чувствительностью в диагностике признаков гемофилических артрозов (91,6% и

72,8% соответственно), специфичность рентгенографии несколько превосходит специфичность КТ (73,3% и 72,7% соответственно).

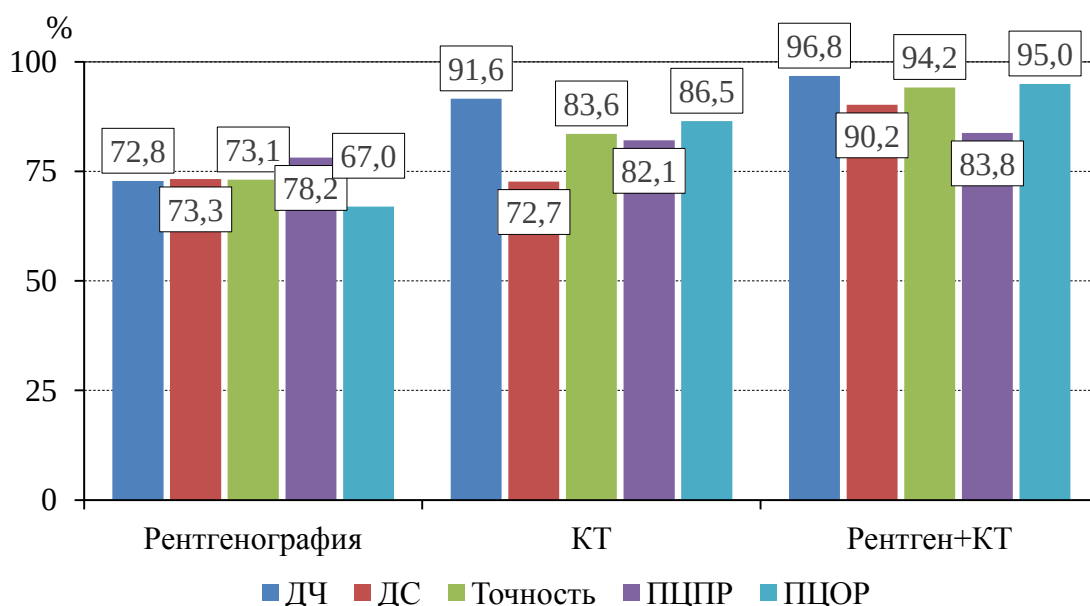


Рисунок 30. Анализ операционных характеристик диагностического теста при сочетании рентгенографии и КТ

При этом данные исследования не исключают друг друга, а дополняют, что подтверждает анализ операционных характеристик диагностического теста [123], который отражен графически на рисунке 30. Точность метода рентгенографии составила 94,2%, ПЦПР - 78,2%, ПЦОР - 67,0%, при КТ точность - 83,6%, ПЦПР - 82,1%, ПЦОР - 86,5%. Сочетание методов рентгенографии и КТ повышает диагностическую чувствительность до 96,8%, ДС - 90,2%, точность - 94,2%, ПЦПР - 83,8%, ПЦОР - 95,0%. Как правило, такая последовательность действий позволяет в 90-95% случаев установить правильный диагноз и стадию при гемофилических артрозах и избежать диагностических ошибок и неточностей.

При КТ выявлен косвенный признак внутрикостных кровоизлияний в метафизах костей, формирующих коленный сустав – участки разрежения костной ткани с формированием полостей, содержащих неоднородную массу плотностью от -60 НУ до +45 НУ, характерных для хронических внутрикостных гематом.

Таким образом, на основании анализа данных комплексного лучевого метода

исследования были выявлены изменения, наиболее характерные для каждой стадии. Несмотря на то, что такое деление является относительным, так как процесс развивается динамически, одна стадия переходит в другую и не имеет строго очерченных границ, использование комплекса лучевых методов – традиционной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике патологии суставов у больных гемофилией позволило детализировать рентгено-томографическую семиотику различных стадий гемофилических артрозов и является начальным этапом в алгоритме лучевого исследования при гемартрозах, определяя показания к эндопротезированию сустава.

После обследования 87 больных гемофилией А 65 больных с ГА КС были прооперированы (74,7%) – им проведено эндопротезирование, из 9 больных с ГА ТБС в 5 случаях проведено эндопротезирование, что составило 55,6%. Операции проводились на фоне гематологической коррекции в виде заместительной терапии фактором VIII.

После эндопротезирования сустава одним из грозных осложнений является развитие нестабильности эндопротеза из-за остеопороза [135]. КТ позволяет выявить нарушение архитектоники костной ткани у пациентов на ранних стадиях гемофилического артроза, что позволяет своевременно проводить антиостеопоротическую терапию, профилактику нестабильности эндопротеза.

Выявление косвенного признака внутрикостных кровоизлияний в метафизах костей КС в виде полостей с неоднородным содержимым, характерных для хронических внутрикостных гематом, является показанием для проведения «пломбирования» этих участков - заполнения костным цементом для предотвращения нестабильности эндопротеза.

Таким образом, предложенный метод полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза КС при помощи стандартной рентгенографии, дополненный данными компьютерной томографии, с детализацией рентгено-томографической семиотики различных стадий гемофилических артрозов, с диагностической чувствительностью 96,7%, а также

выявление косвенного признака внутрикостного кровоизлияния в метафизах костей КС на КТ могут служить практическими рекомендациями для врачей - рентгенологов, гематологов, травматологов-ортопедов и ортохирургов.

Своевременное установление стадии изменений в суставах при гемофилии способствует назначению адекватной терапии, которая может существенно повлиять на прогноз эволюции заболевания, а также позволяет выявить показания к эндопротезированию сустава.

3.3. Результаты неионизирующих методов диагностики - УЗИ и МРТ при гемофилических артрозах

Ультразвуковое исследование суставов. УЗИ поведено 34 пациентам с гемофилией, из них 25 (73,5%) пациентам с гемофилическим артрозом КС и 9 пациентам с ГА ТБС.

По данным Васильева А. Ю. (2001) и Завадовской В. Д. (2003), широкие возможности артросонографии позволяли установить даже минимальные изменения синовия и их распространенность. При этом возможно определить не только наличие выпота, его локализацию, но и структуру суставного выпота [245, 257].

При проведении УЗИ оценивали состояние мягких тканей, толщину капсулы суставов, состояние синовиальной оболочки, наличие и характер выпота в суставе, характер перемещения взвеси между заворотами суставов, так же оценивали контур суставных концов, структуру и позицию сухожилий, состояниесвязок, измеряли величину суставной щели, толщину гиалинового хряща и др.

Основные ультразвуковые критерии наличия дегенеративных процессов суставов при гемофилических артрозах перед операцией эндопротезирования описаны в таблице 8. Важным признаком явилось выявление наличия умеренного количества выпота неоднородной эхогенности в супрапателлярной синовиальной сумке, который выявлялся у 9 пациентов (36%) с гемофилическим артрозом КС, и сонография дает такую же картину, которую обычно описывают при

ревматоидном артрите [245]. Внутрисуставной выпот выявлен также у 4 пациентов при УЗИ ТБС.

Таблица 8

Частота встречаемости суставного поражения при гемофилических артрозах по данным УЗИ

	Ультразвуковой признак	Количество обследованных суставов n=34 (%)	
		ГА КС n=25	ГА ТБС n=9
1	Деформация суставных концов костей и суставов	25 (100%)	9 (100%)
2	Краевые остеофиты	25 (100%)	9 (100%)
3	Неравномерное истончение гиалинового хряща	10 (40%)	1 (11,1%)
4	Краевые эрозии (субхондральные кисты)	20 (80%)	6 (66,7%)
5	Внутрисуставной выпот	9 (36%)	4 (44,4%)
6	Синовиальная пролиферация	4 (44,4%)	3 (33,3%)
7	Отложение гемосидерина	14 (56%)	4 (44,4%)
8	Дегенерация суставного хряща	6(66,7%)	2 (22,2%)
9	Повреждение менисков	3 (12%)	—
10	Дегенерация связок	6 (66,7%)	1 (11,1%)

На УЗИ при II стадии гемофилического артроза были выявлены умеренное количество неоднородного выпота с мелкодисперсной взвесью в верхнем латеральном завороте и распространенная пролиферация синовиальной оболочки очагового характера.

При УЗИ КС на III стадии ГА типично было выявление большого количества выпота с хлопьевидной взвесью, диффузной пролиферации синовия, фиброзных перегородок в латеральном завороте.

При УЗИ у всех обследуемых пациентов выявлены краевые остеофиты, которые визуализировались как выступы с акустической тенью, сужение

суставной щели, выраженное истончение суставного хряща (в 13 случаях при УЗИ КС и 2 при УЗИ ТБС).

Чаще встречались грубые остеофиты и пролабирование мениска на треть ширины, а также супрапателлярный бурсит, синовит при осмотре КС.

При УЗИ КС с ГА III-IV стадии типичным было определение неоднородности структуры мениска за счет дегенеративных изменений.

УЗИ позволяет выявить признаки гемартроза – накопление и количество геморрагической жидкости, отек мягких тканей, признаки острого повреждения связочного аппарата в 23% случаях, наличие межмышечных гематом, прерывание сухожилий, мышц.

При анализе полученных УЗ-данных было установлено, что основными УЗ-критериями степени давности процесса гемофилического артроза являются: толщина пролиферации синовия, количество и эхоструктура суставного выпота, а также эхографические критерии вязкости выпота, наличие отдельных участков отложения гемосидерина.

Пролиферативные изменения синовиальной оболочки были выраженными, иногда носили диффузный характер, реже выявлялись признаки очаговой пролиферации синовия в виде отдельных мелких узелков, размеры которых не превышали 10 мм. Эхогенность их была высокой, структура неоднородной, контуры достаточно четкие.

Кроме наличия выпота, кровоизлияний в полости сустава, утолщения стенок суставных сумок, выявлялись внутрисуставные неоднородные уплотнения в виде отложения гемосидерина – в 56% при УЗИ КС, в 4 случаях при УЗИ ТБС, а также выраженные дистрофические изменения менисков, выраженная сгибательная контрактура КС. Вне обострения гемартрозов ультразвуковая картина выглядит аналогично деформирующему остеоартрозу [257]. Так, при УЗИ определялись неровность кортикального слоя костей, образующих коленный сустав, неравномерное истончение и снижение эхогенности гиалинового хряща, сужение суставной щели.

Таким образом, артросонография значительно расширила возможности

традиционных лучевых методов диагностики при исследовании больных с гемофилическими артрозами на ранних стадиях. Кроме того, в большинстве случаев она может быть альтернативным способом диагностики современному, но более трудоемкому и дорогостоящему методу – МРТ. Этот метод практичен, без лучевой нагрузки, доступен, позволяет установить состояние синовиальной оболочки, количество и экоструктуру, локализацию внутрисуставного выпота и другую патологию мягких тканей КС для оптимальной подготовки пациента к оперативному лечению, от которого, в свою очередь, зависит исход хирургического лечения.

Таким образом, использование неинвазивной методики УЗИ КС, не имеющей лучевой нагрузки, в полной мере обеспечивает оценку состояния сухожильно-связочного аппарата при гемофилических артрозах. УЗИ может использоваться как метод оценки состояния хряща, синовия и внутрикостных изменений, играющих роль в развитии тяжелых ортопедических нарушений, а также как метод контроля состояния сустава после эндопротезирования в раннем послеоперационном периоде.

Магнитно-резонансная томография суставов при гемофилических артрозах. МРТ является наиболее перспективным методом для выявления изменений в суставах перед операцией эндопротезирования. При проведении обследований использовались данные А. В. Брюханова и Д. В. Федорова (г. Барнаул, 1996) о значении МРТ в диагностике гемофилических артропатий, а также основывались на критериях описания, разработанных Завадовской В. Д., Огородовой Л. М., Жогиной Т. В. и группой авторов (г. Томск, 2011) [30, 58].

Учитывая, что пациенты готовились к эндопротезированию, проводить динамический контроль с помощью МРТ не представляется возможным из-за металла. Однако до операции нами с целью выявления типичных признаков ГА было проведено МРТ 20 пациентам с тяжелой формой заболевания (дефицитный фактор меньше 1%), исследовано 34 сустава, в том числе 25 коленных, 9 тазобедренных. Все суставы исследовались в коронарных, сагиттальных и аксиальных сечениях. Рентгенологически все пациенты имели артроз III-IV

стадии.

МРТ суставов проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom C 0,35 Tl (Сименс) с получением T1- и T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ), PDF-Sat (STIR-последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани). Оценивались форма костей, состояние суставного хряща, сухожильно-связочного аппарата, синовия, определялось наличие внутрисуставного выпота, наличие и протяженность отложения гемосидерина, а также сигнальные характеристики костного мозга, высчитывался объем жидкости и синовиальной оболочки. Комплекс МРТ признаков гемофилической артропатии включал деструкцию суставного хряща, дегенерацию менисков и связок суставов, участки пролиферативного синовита и локального фиброза в области заворотов и жировых пространств суставов, скопление крови и продуктов ее распада в полости сустава.

Частота встречаемости изменений мягкотканых и костных внутрисуставных структур при гемофилическом остеартрозе перед операцией эндопротезирования отражена в таблице 9.

Таблица 9

Частота встречаемости внутрисуставных изменений при гемофилических остеартрозах по данным МРТ

	МРТ признак	Количество суставов n=34 (%)	
		коленный сустав n=25	тазобедренный сустав n=9
1	Деформация суставных концов костей и суставов	25 (100%)	9 (100%)
2	Нестабильность сустава	13 (52%)	2 (22,2%)
3	Краевые эрозии (субхондральные кисты)	25 (100%)	9 (100%)
4	Внутрисуставной выпот	12 (48%)	6 (66,6%)
5	Синовиальная пролиферация	9 (36%)	5 (55,6%)
6	Отложение гемосидерина	14 (56%)	4 (44,4%)
7	Отек костного мозга	11 (44%)	3 (33,3%)
8	Дегенерация суставного хряща	9 (36%)	4 (44,4%)
10	Дегенерация связок	6 (24%)	2 (22,2%)
11	Псевдоопухоль	3 (12%)	1 (11,1%)

Деформация суставных концов костей и суставов имела место практически у всех обследованных пациентов (100%) и включала вальгусную деформацию суставов, латерализацию надколенника, деформацию суставных концов костей, участвующих в образовании суставов, краевые истинные и ложные остеофиты. Проявлением деформации КС была, как правило, латеральная нестабильность сустава в 13 (52%) случаях, заключающаяся в латеральном смещении плато большеберцовой кости и, как следствие, отсутствии конгруэнтности суставных поверхностей (1 сустав), а также латерализация надколенника (4 сустава).

Деформация суставных концов костей (100%) заключалась в расширении эпифизов, значительном уплощении суставных концов костей и формировании краевых остеофитов (рисунок 31) разной степени выраженности. Чаще в поздних стадиях артроза коленных суставов краевые остеофиты носили обезображивающий характер с повреждением сухожильно-связочного аппарата.

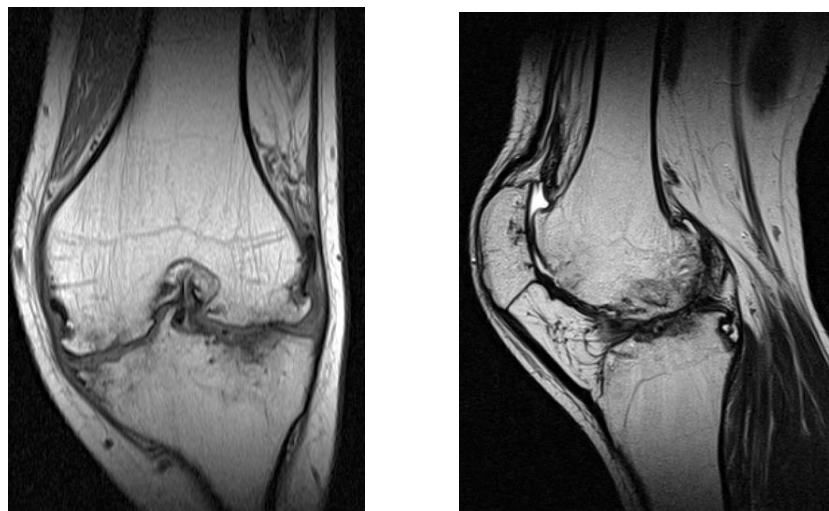


Рисунок 31. Выраженная деформация суставных концов, краевые остеофиты

Краевые эрозии, а также субхондральные кисты являются обязательными составляющими изменений костей при гемофилическом артрозе и возникают в результате воздействия пролиферирующего синовия на подлежащую ткань, а также вследствие резорбтивных изменений подлежащей кости при повреждении

хряща на фоне гомартроза [6]. Подобно ревматоидному артриту, эрозии при гемофилии могут возникать до поражения гиалинового хряща или вместе с ним. Они визуально представляют собой неровность контура различной протяженности и степени выраженности в сочетании с кистами.

В данном исследовании по данным МРТ в 100% встречались краевые эрозии как коленного, так и ТБС, причем на различных участках суставных поверхностей и местах прикрепления сухожилий. Часто (в 23 случаях, 92%) было выявлено разрушение межмыщелковых возвышений КС эрозиями. Эрозированные поверхности были заполнены фиброзной тканью и частично гемосидерином, имеющими низкий сигнал во всех последовательностях коленных и тазобедренных суставов (в 56% и 44% случаев). В 9 (36%) случаях в КС, в 44% в ТБС содержимым краевых эрозий была жидкость в виде внутрисуставного выпота с типичным низкоинтенсивным сигналом в T1-ВИ и высоким сигналом в T2-ВИ и в STIR-последовательностях. На рисунке 32, при МРТ КС на T2-взвешанных изображениях в коронарной и сагиттальной проекциях, определяются признаки деформации суставных концов правого коленного сустава, зоны с понижением МР-сигнала в области эрозированных суставных поверхностей, заполненных фиброзной тканью и гемосидерином, выпот, наличие кист по задней поверхности большеберцовой кости.



а

б

Рисунок 32 – МРТ КС в коронарной (а) и сагиттальной (б) проекциях

Субхондральные кисты были как одиночными, так и множественными, различных размеров и форм, встречались в 100% суставов. Чаще кисты сообщались с полостью сустава (рис. 33).



Рисунок 33. Субхондральные кисты и краевые эрозии суставной поверхности

Содержимое кист разное, за счет включений жидкости, фиброзного компонента, гемосидерина проявляющееся различными видами МР-сигнала, а также четко виден ободок по внутреннему контуру костной полости с различной интенсивностью сигнала – от средневысокого до преимущественно высокого в T2-ВИ и при STIR-последовательности, обусловленного пролиферирующим синовием.

Поскольку одним из объяснений развития субхондральных кист является проникновение синовия через поврежденный суставной хрящ в подлежащую кость, подобным образом можно объяснить наличие вышеописанного внутреннего ободка кистовидного просветления. Подтверждением возможности образования кист за счет проникновения через хрящ пролиферирующего синовия стало наблюдение, в котором обширная кистозная структура сообщалась посредством узкой ножки с полостью КС. Содержимым этой полости была, наряду с жидкостными и фиброзными структурами, и синовиальная ткань, которая в отличие от других структур полости умеренно накапливала контрастное вещество.

Иногда содержимое кист имело МР-сигнал, характерный для сигнала от свежего внутрикостного кровоизлияния, иногда сигнал изменялся из-за давности кровоизлияния: свежая кровь, отражающая наличие дезоксигемоглобина, характеризовалась структурами с высокоинтенсивным в T1-ВИ и низкоинтенсивным в T2-ВИ и STIR-последовательностях сигналом, подострое кровоизлияние за счет метгемоглобина сопровождалось высоким сигналом в обеих последовательностях. Однако протяженность этих структур была ограниченной.

Остеонекроз не характерен для гемофилических артропатий. По данным литературы, сочетание вышеуказанных изменений и остеонекроза встречается при поражении тазобедренных суставов [5]. В отдельных случаях можно предположить наличие остеонекрозов, главным образом по типу распадающейся остеохондропатии, в случаях так называемых целующихся субхондральных кист, описываемых применительно к остеонекрозу. Однако подобные кисты, обозначаемые в иностранных библиографических источниках как некрозоподобные, не содержат костных некротизированных фрагментов, при этом отсутствуют свободные тела в суставе [10].

Синовиальная пролиферация, которая, как известно, может развиваться после одного или нескольких эпизодов кровоизлияния, является одним из основных объектов терапевтического воздействия при лечении гемофилии.

Синовиальную пролиферацию сложно дифференцировать на нативных МРТ. Существенным состоянием, влияющим на визуализацию синовия, считается ее васкуляризация. Синовиальная пролиферация была обнаружена в 9 (36%) из 25 суставов. Она выявлялась в суставной сумке КС в области заворота. Пролиферация синовия оценивалась по ее объему (распространенности) и максимальной толщине. Наибольший объем пролиферирующего синовия составил до 6,0 см³. Толщина синовия варьировала от 0,1 до 1,0 см. Наибольшая толщина пролиферирующего синовия (1,0 см) имела место в супрапателлярном завороте коленного сустава.

Супрапателлярная сумка обычно уменьшена в объеме. Пролиферация

синовия (толщиной до 0,5-1,0 см) с различной интенсивностью сигнала и отложением гемосидерина по задней поверхности синовиальной полости. Небольшое количество жидкости с наличием синовиальных «плик». Отложение гемосидерина по задней поверхности сустава.

Отложение гемосидерина отмечено в 14 (56%) случаях и характеризовалось структурами интенсивно черного цвета во всех последовательностях. Размеры глыбок гемосидерина колебались от отдельных мелкоточечных включений до более крупных неоднородных образований различной протяженности.

Мелкоточечные включения гемосидерина выявлены, в том числе, и в кистозных внутрикостных образованиях.

Жидкость как проявление синовита обнаружена в 12 (48,0%) наблюдениях в ретропателлярном завороте КС и 6 (66,7%) в ТБС и имела типичный для суставного выпота низкий сигнал в T1-ВИ и высокий в T2-ВИ. В подавляющем большинстве случаев количество жидкости было небольшим и объем ее более 30 мл.

Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия имело место в 5 наблюдениях. О наличии даже небольшой степени пролиферации синовия можно было судить на основании неровного наружного контура жидкости. В пяти случаях полость, заполненная жидкостью, содержала синовиальные «плики», которые представляют собой остатки эмбриональных мембран и могут ассоциировать с воспалительным процессом в суставах.

Небольшое количество жидкости в сочетании с визуализацией синовия свидетельствовало об облитерации синовиальной сумки, что имело место в 12 наблюдениях и наиболее демонстративно было выражено в КС.

При исследовании суставного хряща оценивались его толщина, контуры, структура. В подавляющем большинстве наблюдений имели место выраженные проявления дегенерации хряща в виде резкого истончения, превышающего 50% его толщины, вплоть до полного исчезновения. Преимущественно страдали суставные поверхности большеберцовой, бедренной костей и суставной хрящ пателлофemorального сочленения.

Резкое истончение или исчезновение хряща сопровождалось в ряде наблюдений субхондральным склерозом и множественными субхондральными кистами, включая мелкокистозную перестройку.

В 9 наблюдениях имели место локальные структурные изменения хряща в виде его одиночных фрагментов и разрыва, достигающего субхондрального слоя кости (3 случая), а также изменения по типу остеохондральных повреждений в виде локального углубления наружного контура мыщелка бедренной кости, сопровождающегося субхондральным склерозом (4 случая).

Изменения суставных структур коленных суставов у больных гемофилией включали и изменения менисков, которые были представлены дегенерацией различной степени, включая разрывы, их дислокацию, а также отсутствие визуализации менисков. Преобладающим в поражении менисков было отсутствие их визуализации, имевшее место в 10 суставах из 25. Сохранение визуализации менисков, но с наличием их дегенеративных изменений зарегистрировано в 7 суставах из 25. Дегенерация 2 степени обнаружена в 1 суставе. Разрыв менисков имел место в 8 суставах, включая разрыв по типу «ручки лейки» 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.

Среди пациентов с повреждением коленных суставов дегенеративные изменения сухожильно-связочного аппарата установлены в 6 (24%) обследованных КС. При исследовании данных анатомических структур оценивались признаки фиброзной и мукоидной дегенерации, разрывы связочного аппарата и отсутствие визуализации. Чаще повреждалась передняя крестообразная связка – диаметр ее был неравномерно истончен за счет фиброзной дегенерации волокон, МР-сигнал от связки и окружающих тканей был снижен во всех последовательностях, иногда были видны признаки разрыва в виде прерывистости волокон, отмечена повышенная изогнутость задней крестообразной связки. В 3 случаях при повреждении задней крестообразной связки определялись неравномерность толщины, расслоение волокон с

повышением сигнала по ходу связки (проявления мукоидной дегенерации), а также наличие кистозных структур, присущих изменениям при гемартрозах. В 3 случаях задняя крестообразная связка была не видна.

Таким образом, такие признаки фиброзной и мукоидной дегенерации, разрывы связочного аппарата и отсутствие визуализации имели место не только в вышеописанных связках, но и в других не менее важных отделах связочного аппарата КС.

У больных гемофилией отек костного мозга выглядит в виде участков повышения МР-сигнала в метаэпифизах коленного сустава на T2-ВИ, особо четко повышенного МР-сигнала в STIR-последовательностях определялось в 11 (44%) случаях МРТ КС (рисунок 34); в 3 (33,3%) – в тазобедренном суставе.



Рисунок 34. Отек костного мозга в виде повышения сигнала в режиме STIR

Отек костного мозга был диффузным в 9 случаях и очаговым (пятнистым) - в 2 случаях. В 7 наблюдениях отек был обширным, в 4 случаях локализовался вокруг кистозных и эрозивных образований.

Псевдоопухоли. В рамках гемофилии существует состояние, которое обозначается как псевдоопухоль – объемное образование, которое формируется в результате кровоизлияния и содержит продукты кровоизлияния, а также фиброзную ткань [6, 17, 29, 62]. В нашей практике встречались псевдоопухоли в результате внутрикостного кровоизлияния, кровоизлияния в мягкие ткани

брюшной полости на уровне подвздошных костей с лизисом прилежащих костей и межмышечная псевдоопухоль.

Внутрикостная опухоль представляет собой литическое образование и при выполнении одной традиционной рентгенографии создает сложности для дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями.

На рисунке 35 представлена рентгенограмма правого КС пациента Р., 46 лет, с установленной псевдоопухолью в дистальном отделе эпифиза правой бедренной кости, с признаками деструкции костной ткани (рисунок 35 а), в последующем этому пациенту была проведена имплантация индивидуального модульного эндопротеза правого коленного сустава (рисунок 35 б), после операции у пациента наблюдается восстановление функции конечности и он может ходить (рисунок 35 в).

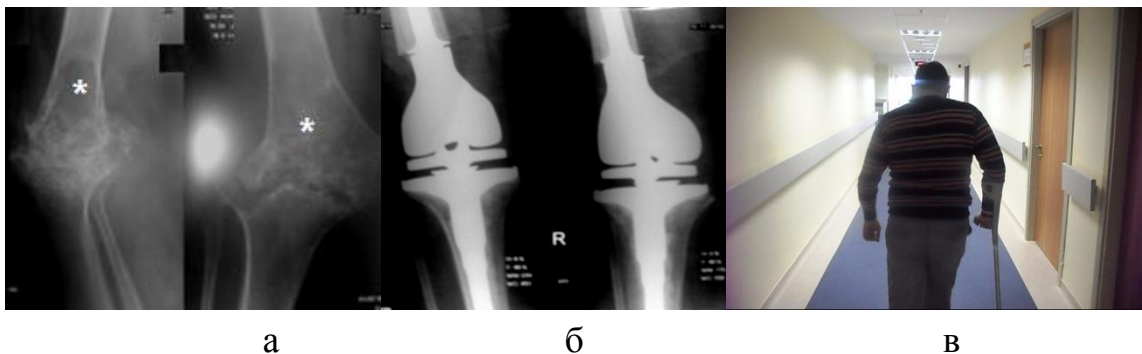


Рисунок 35. Рентгенография пациента Ф., 49 лет, с псевдоопухолью в дистальном эпифизе бедренной кости (а, указано *), после эндопротезирования правого КС (б), в – восстановление качества жизни пациента

В 3 наблюдениях определялись крупные полостные образования, которые можно отнести к истинным внутрикостным псевдоопухолям. При этом при рентгенологическом исследовании данные образования соответствовали участкам литической деструкции.

На рисунке 36 клинический случай – пациент К., 32 года, с псевдоопухолью дистального отдела левой бедренной кости и КС. При осмотре нижней конечности – левый коленный сустав увеличен в объеме, деформирован (рисунок 36 а, б). На рентгенограмме и при КТ (рисунок 36 в, г) отмечена литическая деструкция в

дистальном отделе левой бедренной кости.



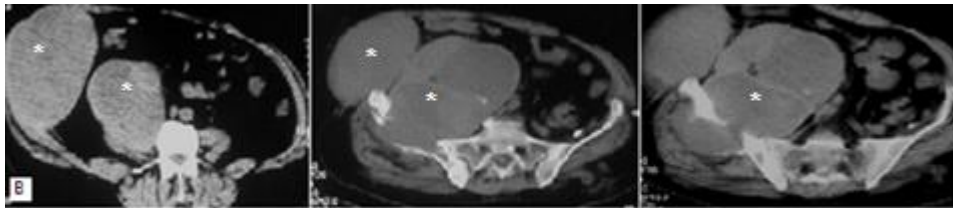
Рисунок 36. Пациент К., 32 года, с псевдоопухолью левой конечности:
а, б – внешний вид КС, псевдоопухоль на рентгенограмме и на КТ-реконструкции
(в, г, указано *), этапы операции (д, е, ж) опорожнения псевдоопухоли

При проведении операции (рисунок 36 д, е, ж) по опорожнению псевдоопухоли - извлечена густая, вязкая, темного цвета кровь.

На рисунке 37 представлен случай, пациент К., 34 года, поступил в отделение с жалобами на увеличение живота в течение 2 лет. Страдает тяжелой формой гемофилии А с детства.



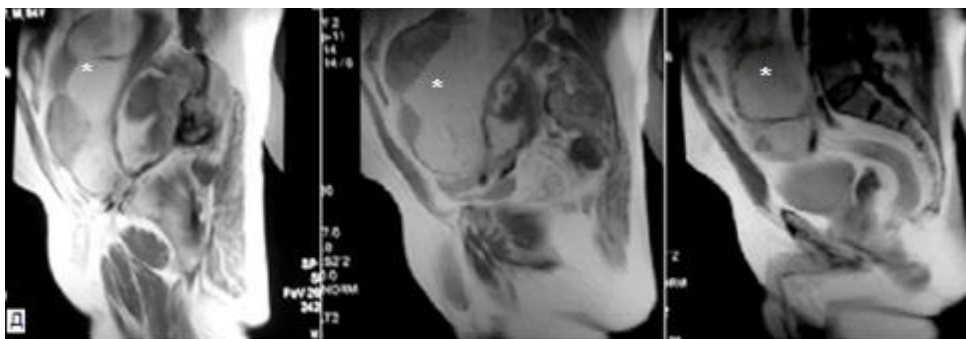
Внешний вид больного

Рентгенография правой
подвздошной области

КТ, аксиальные срезы



МРТ, аксиальные срезы



МРТ, сагиттальная проекция



МРТ, коронарная проекция

Рисунок 37. Обследование пациента К., 34 года, с псевдоопухолью брюшной полости и полости малого таза (указано *)

При осмотре живот увеличен, твердый, болезненный при пальпации, видны подкожные кровоизлияния (рисунок 37 а). На рентгенограмме видно разрушение правой подвздошной кости, данную картину можно принять за онкологическую патологию (рисунок 37 б). При дальнейшем обследовании на КТ (рисунок 35 в) в правой половине брюшной полости и полости малого таза определяется объемное образование мягких тканей неоднородной структуры с четкими контурами в сочетании с деструкцией правой половины костей таза (крыла, тела правой подвздошной кости, правой боковой массы крестца).

При проведении МРТ в аксиальной (рисунок 37 г), сагиттальной (рисунок 37 д) и коронарной (рисунок 37 е) проекциях – истинная псевдоопухоль обнаружена в мягких тканях правой половины брюшной полости и полости малого таза и представляла собой большое образование неправильно округлой формы, занимавшее всю правую половину живота, разнородное по структуре, содержащее как жидкостный компонент, метгемоглобин, так и оссифицированные структуры, а также гемосидерин и элементы фиброзной ткани, окруженные сформированной капсулой. В дальнейшем этому пациенту было проведено удаление псевдоопухоли (рисунок 37, ж).



ж

Рисунок 37 (продолжение). Этапы операции (ж) по опорожнению гематомы брюшной полости и полости малого таза пациента К., 34 года

В результате операции было проведено опорожнение хронической гематомы объемом до 3 литров.

Следующий пациент М., 38 лет, с межмышечной гематомой (рисунок 38): на МРТ четко выявляются межмышечные образования вследствие кровоизлияния в межмышечные фасции, на разных режимах ВИ и на режиме жироподавления можно четко отдифференцировать кровь от жидкости.

Таким образом, в результате проведенного исследования с помощью МРТ диагностированы разнообразные изменения мягкотканых и костных внутрисуставных структур у больных гемофилией, которые не могут быть в полной мере отображены с помощью других методов лучевой диагностики.

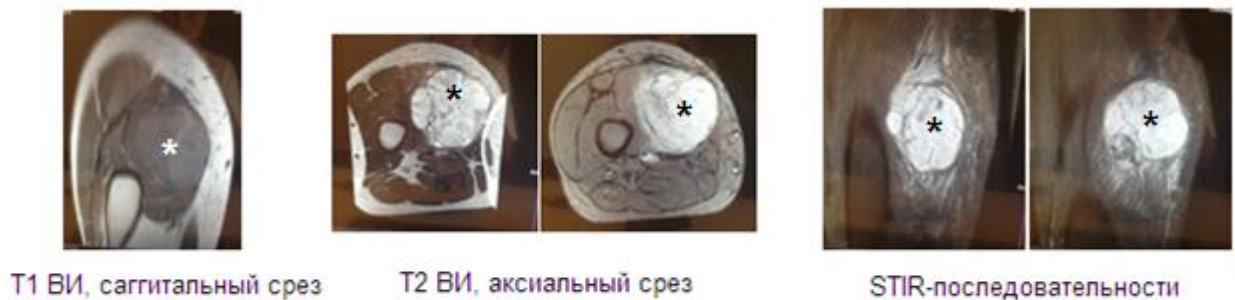


Рисунок 38. МРТ-исследование пациента М., 38 лет, с межмышечной гематомой (указано *)

МРТ является методом выбора для детальной оценки изменений суставов при гемофилических артрозах, отслеживания динамики заболевания, подбора адекватной терапии и планирования тяжелых осложнений гемофилических артрозов и гемофилии в целом.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДАННЫХ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ ОСЕВОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЧЕСКИМИ АРТРОЗАМИ

4.1. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке состояния костной плотности при гемофилических артрозах

Костная ткань пяточной кости состоит почти на 90% из губчатой ткани и отражает не только локальный остеопороз пяточной кости, а системный остеопороз скелета [4, 6, 17]. Ультразвуковая остеометрия (УЗО) пяточной кости позволяет оценить как плотность костной ткани, так и состояние архитектоники, которые в совокупности характеризуют прочность кости. В настоящее время определялись параметры с помощью ультразвукового сканирования, которые позволяют судить не только о МПКТ, но и о ее эластичности и порозности. В основу метода положено взаимодействие звуковых волн с костной тканью, механические свойства которой изменяются в связи с развитием остеопороза, и, следовательно, с физической точки зрения этот метод более близок к отражению качества кости по сравнению с рентгеновскими методами. Характеристики УЗ-волны при прохождении ее через кость изменяются в зависимости от состояния костной ткани. Методики УЗО являются параметрическими, результаты исследований представляются в виде количественной информации, связанной со свойствами кости: её массой и структурой [4, 17].

В большинстве приборов определяется скорость прохождения ультразвука (SOS) в костной ткани (м/с), отражающая её плотность. SOS является важной характеристикой биологических тканей и более объективно характеризует процесс распространения акустических волн по сравнению, например, с коэффициентом затухания (BUA) [8]. При исследовании пяточной кости вычисляется и ослабление волны (в дБ/МГц), отражающее не только плотность ткани, но и состояние костных трабекул – их количество, пространственную ориентацию, наличие микроповреждений [8, 10]. Скорость ультразвука и его затухание коррелируют между собой с коэффициентом 0,7 [5], что предполагает

воздействие на них разных свойств кости. Если определяются оба параметра, то с помощью программного обеспечения они комбинируются в совокупный показатель (BQI) – «индекс жёсткости», что упрощает интерпретацию для клиницистов [10]. Это исследование даёт информацию о содержании минералов и других свойствах кости, определяющих её «качество» (прочность), метод может иметь определённые перспективы [9, 14]. Считается, что УЗ-остеометрия является оптимальным методом для массового осмотра населения для установки потери костной прочности, что подтверждено рядом авторов [11, 12, 19].

С целью оценки количественных параметров ультразвуковой остеометрии пяточной кости у пациентов с гемофилическими артрозами в разные стадии нами проведено исследование 65 пациентов, госпитализированных для эндопротезирования КС. Полученные данные сравнивались с референсной (нормативной) базой данных, установленный в приборе, однако, по литературным данным, имеются отличия данных плотности кости в нормативных базах разных регионов, стран, зависящие от образа жизни, питания, внешней среды, расовой принадлежности и других факторов каждого региона [162].

Учитывая этот факт, для сравнения полученных данных минерализации костей у пациентов с гемофилией, проживающих в Казахстане, мы посчитали целесообразным использовать группу контроля из обследованных лиц мужского пола, без наследственной коагулопатии и не имеющих суставной патологии, сопоставимую по возрасту, жителей Северного региона республики (80 здоровых мужчин со средним возрастом $44,6 \pm 3,4$ лет).

Перед операцией, по данным обследования пяточной кости на УЗ-денситометре, в зависимости от уровня Т-критерия все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: с ОП пяточной кости, остеопенией и с нормальными показателями. Частота остеопении и остеопороза пяточной кости у пациентов с гемофилией высокая – во всех группах практически нет пациентов с нормальным уровнем Т-критерия в пяточной кости, частота остеопении в основной группе составила 18,4%, в контрольной – 22,5% (таблица 10).

Таблица 10

Распределение обследованных в зависимости от уровня Т-критерия при УЗО пяточной кости

Показатели Т критерия	Контрольная группа n=80		Гемофилический артроз 3-4 стадии n=65	
	абс.	%	абс.	%
>–1 SD–норма	56	70,0	–	–
–1SD–(–2,5) SD–остеопения	18	22,5	12	18,4
≤ –2,5 SD–остеопороз	6	7,5	53	81,6

Остеопороз встречался у 53 пациентов с гемофилическим артрозом коленного сустава, что составило 81,6%, тогда как в контрольной группе – у 6, что составило 7,5%.

Таким образом, развитие артроза КС у больных гемофилией взаимосвязано с нарушением прочностных характеристик костной ткани. Сравнительная характеристика количественных параметров пяточной кости у пациентов с ГА КС в разные стадии по данным УЗО пяточной кости представлена в таблице 11.

Таблица 11

Сравнительная характеристика количественных параметров пяточной кости по данным УЗО при гемофилическом артрозе КС в разные стадии

Параметры	Контроль n = 80	1 стадия n = 6	2 стадия n = 7	3 стадия n = 33	4 стадия n = 32
	X ± m 95% ДИ	X ± m 95% ДИ	X ± m 95% ДИ	X ± m 95% ДИ	X ± m 95% ДИ
SOS (м/с)	1582,2±1,17 1579,91-1584,49	1581,4±6,53 1568,60-1594,20	1491,2±9,72* 1472,15-1510,25	1496,8±6,08* 1484,88-1508,72	1467,1±5,89* 1455,56- 1478,64*
BUA (дБ/МГц)	41,4±1,39 38,68-44,12	34,8±5,19 24,63-44,97	17,2±2,98 11,36-23,04*	6,4±0,56 5,30-7,50*	3,2±0,18 2,85-3,55*
BQI (%)	89,7±0,68 88,37-91,03	67,2±2,50 62,30-72,10*	42,2±5,10 32,20-52,20*	33,6±1,36 30,93-36,27*	31,3±1,73 27,91-34,69*
T-score (SD)	1,21±0,04 1,13-1,29	–2,32±0,19 –2,69–1,95*	–2,94±0,31 –3,55–2,33*	–3,55±0,10 –3,75–3,35*	–3,34±0,06 –3,46–3,22*
T-ratio (%)	84,2±0,04 84,12-84,28	62,5±0,05 62,40-62,60*	54,7±0,21 54,29-55,11*	49,8±2,04 45,80-53,80*	46,7±1,44 43,88-49,52*
Z-score (SD)	1,18±0,07 1,04-1,32	–1,2±0,07 –1,34–1,06*	–2,18±0,14 –2,45–1,91*	–3,67±0,13 –3,92–3,42*	–3,89±0,14 –4,16–3,62*
Z-ratio (%)	83,7±0,03 83,64-83,76	77,9±0,20 77,51-78,29*	56,6±0,20 56,21-56,99*	48,6±2,05 44,58-52,62*	47,8±1,79 44,29-51,31*

В исследование включены пациенты с гемофилией и артрозами коленного сустава ранних стадий (13 пациентов), которым эндопротезирование коленного сустава не показано, госпитализированные по поводу внесуставных кровоизлияний (иссечение хронических межмышечных гематом).

Как видно из таблицы 13, у больных с гемофилическими артрозами скорость проведения ультразвука (SOS), показывающая состояние плотности кости, статистически значимо отличалась на 2-4 стадии процесса от контроля.

Декремент широкополосного затухания ультразвука (BUA), характеризующий состояние архитектоники и наличие микроповреждений, снижен на 2-4 стадиях ($p < 0,05$).

Индекс жесткости (прочности) пяточной кости (BQI) у пациентов с ранними признаками гемофилических артрозов – при 1 стадии снижен до $67,2 \pm 2,5\%$, в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

При 2 стадии этот показатель понижен до $42,2 \pm 5,10 \%$, статистически значимо отличающийся в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Значение Т-критерия у пациентов на ранних стадиях в среднем составил $-2,63 \pm 0,16$ SD, что соответствовало остеопорозу пяточной кости у пациентов с гемофилией.

На поздних 3-4 стадиях (таблица 12) отмечено достоверное снижение среднего значения индекса жесткости BQI до $33,4 \pm 0,69\%$, в сравнении с контролем; среднее значение Т-критерия снижено до $-3,74 \pm 0,06$, статистически значимо отличается в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Индекс жесткости (прочности) пяточной кости достоверно ниже на 25% на первой стадии ($p < 0,05$), на 53% на 2 стадии ($p < 0,05$), на 63% на третьей ($p < 0,05$), на 4 стадии – на 66 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Анализ результатов денситометрии пяточной кости в группе больных с ГА и в контрольной группе выявил статистически значимое различие в ультразвуковых характеристиках. Установлена зависимость между прогрессированием стадий при гемофилических артрозах и показателями УЗО пяточной кости – чем тяжелее стадия артроза, тем ниже показатели прочности кости.

Таблица 12

Сравнительная характеристика количественных параметров пяточной кости по данным УЗО при поздних стадиях гемофилического артроза КС до операции эндопротезирования

Параметры	Контрольная группа(n=80)	ГА 3-4 стадии (n=65)
	X ± m 95% ДИ	X ± m 95% ДИ
SOS (м/с)	1582,2±1,17 1579,91-1584,49	1481,9±2,46 1477,08-1486,72*
BUA (дБ/МГц)	41,4±1,39 38,68-44,12	4,8±0,26 4,29-5,31*
BQI (%)	89,7±0,68 88,37-91,03	33,4±0,69 32,05-34,75*
T-score (SD)	1,21±0,04 1,13-1,29	-3,74±0,06 -3,86--3,62*
T-ratio (%)	84,2±0,04 84,12-84,28	47,9±1,53 44,90-50,90*
Z-score (SD)	1,18±0,07 1,04-1,32	-3,74±0,09 -3,92--3,56*
Z-ratio (%)	83,7±0,03 83,64-83,76	48,3±1,35 45,65-50,95*

Параллельно с увеличением количества операций эндопротезирования суставов растет и количество осложнений, поэтому одной из задач лучевой диагностики является усовершенствование системного подхода к выявлению причин нестабильности эндопротеза [3, 13, 15].

Доказано, что остеопороз является предиктором переломов перипротезной костной ткани при эндопротезировании суставов [3, 12, 15].

Снижение индекса жесткости пяточной кости при УЗ-денситометрии так же может служить предиктором переломов либо повышенной резорбции перипротезной костной ткани большеберцовой кости после эндопротезирования КС при гемофилическом артрозе, что может привести к нестабильности компонентов эндопротеза.

Таким образом, снижение прочности кости, отражаемое в индексе жесткости пяточной кости, является фактором риска развития

нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическими артрозами.

Проведение УЗО позволило определить состояние прочности кости до эндопротезирования коленного сустава, выявить, что низкая прочность кости является важным предиктором нестабильности эндопротеза у больных с гемофилическими артрозами. УЗО является методом контроля за состоянием минерализации костной ткани в постоперационном периоде, основная цель проведения этих исследований – снижение риска развития нестабильности эндопротеза у больных с гемофилией.

4.2. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета пациентов с гемофилией

По результатам ДЭРА при проведении неинвазивной оценки МПКТ (в г/см²) у всех больных отмечалось снижение этого параметра на исследуемом уровне осевого скелета (L1-L4 позвонков). В таблице 13 показана частота встречаемости остеопении и остеопороза на уровне L1-L4 у пациентов с гемофилическим артрозом, госпитализированных для эндопротезирования КС.

Таблица 13

Распределение пациентов с ГА в зависимости от уровня Т-критерия позвоночника при ДЭРА L1-L4 в сравнении с контролем

Т-критерий на уровне L1–L4	Контрольная группа n=80		ГА 3-4 стадии n=65	
	абс.	%	абс.	%
> –1 SD норма	58	72,5	–	–
–1SD–(–2,5) SD остеопения	18	22,5	16	24,6
≤ –2,5 SD остеопороз	4	5,0	49*	75,4

При анализе показателей ДЭРА позвоночника на уровне L1–L4 у пациентов с поздними стадиями гемофилического остеоартроза в 75,4% выявлен остеопороз позвонков, уровень Т-критерия менее –2,5 SD (p<0,001).

По результатам ДЭРА позвоночника пациенты с гемофилией и нормальными показателями Т-критерия (больше -1 SD) на поздних стадиях артроза не выявлены. Т-критерий от -1 SD до $-2,5$ SD, соответствовавший остеопении позвонков, выявлен в 24,6%, практически как в контрольной группе.

Проведен анализ исследования связи значений Т-критерия позвоночника при ДЭРА L1-L4 и рентгенологических признаков артроза (по данным рентгенографии, без учета гемофилической природы возникновения суставных изменений). Для этого были отобраны две группы исследуемых – в первую вошли 53 пациента со значением Т-критерия ниже $-2,5$ SD, соответствующим остеопорозу, во вторую группу – 34 пациента со значением Т-критерия -1 SD – $(-2,5)$ SD, соответствующим остеопении (таблица 14).

Таблица 14

Оценка связи между факторным (Т-критерий) и результативным (артроз) признаками при ДЭРА L1-L4

Факторный признак Т-критерий		Результативный признак артроз		Итого
		есть	нет	
ниже $-2,5$ SD остеопороз	количество	49	4	53
	% по строке	92,45%	7,55%	100,00%
	% столбцу	75,38%	18,18%	60,92%
-1 SD- $(-2,5)$ SD остеопения	количество	16	18	34
	% по строке	47,06%	52,94%	100,00%
	% столбцу	24,62%	81,82%	39,08%
Всего	количество	65	22	87
	% по строке	74,71%	25,29%	100,00%
	% столбцу	100,00%	100,00%	100,00%

В первой группе у 49 пациентов были признаки суставного поражения, во второй – у 16 пациентов. Соответственно без признаков артроза у лиц со значением Т-критерия ниже $-2,5$ SD (остеопороз) было 4 человека, а в группе со

значением Т-критерия $-1\text{ SD} - (-2,5)\text{ SD}$ (остеопения) – 18 пациентов. В полученной таблице сопряженности каждая строчка соответствует определенной группе исследуемых. Столбцы показывают число пациентов с признаками артроза и без них.

Оценка показала, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима. Критическое значение χ^2 с поправкой Йейтса составляет 20,3. Относительный риск (RR) составил 1,96 (95% ДИ 1,36-2,83). Сравниваем полученные значения RR и 95% ДИ с 1. Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между значением Т-критерия при ДЭРА позвоночника и признаками артроза. У пациентов со значением Т-критерия при ДЭРА L1-L4 ниже $-2,5\text{ SD}$ (остеопороз) с признаками артроза вероятность в 1,96 раза выше, чем у пациентов с значением Т-критерия $-1\text{ SD} - (-2,5)\text{ SD}$ (остеопения). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ не включает в себя единицу.

Анализ отношения шансов (OR=13,7 и 95% ДИ 4,06-46,75) показал, что вероятность значения Т-критерия ниже $-2,5\text{ SD}$ (остеопороз) у больных с признаками артроза в 14 раз выше, чем у больных без артроза. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1.

При этом чувствительность определения Т-критерия составила $Se=75,4\%$ и $Sp=81,8\%$, а точность составила $Ac=77,0\%$. При этом $+PV=92,5\%$ и $-PV=52,9\%$.

В таблице 15 показана частота встречаемости остеопении и остеопороза на уровне ПОБК у пациентов с гемофилическим артрозом, госпитализированных для эндопротезирования КС.

Распределение пациентов с ГА в зависимости от уровня Т-критерия ПОБК при ДЭРА в сравнении с контролем

Т-критерий на уровне ПОБК	Контрольная группа n=80		ГА 3-4 стадии n=65	
	абс.	%	абс.	%
> -1 SD норма	58	72,5	13	20,0
-1 SD- $(-2,5)$ SD остеопения	18	22,5	16	24,6
$\leq -2,5$ SD остеопороз	4	5,0	36	55,4

Как видно из таблицы 15, нормальные значения Т-критерия у пациентов с гемофилическими артрозами выявлены в ПОБК в 20%, причем значения МПКТ у этих пациентов были завышены из-за склеротических изменений при выраженном артрозе ТБС, что значительно искажало истинные цифры МПКТ. В 24,6% выявлена остеопения. Остеопороз, когда показатели Т-критерия были $\leq -2,5$ SD, встречался в 55,4%, в контрольной группе – в 5%.

Для анализа связи значений Т-критерия ПОБК при ДЭРА и признаков артроза были отобраны две группы исследуемых. В первую вошли 40 пациентов со значением Т-критерия ниже $-2,5$ SD (остеопороз), во вторую группу – 34 пациента со значением Т-критерия -1 SD- $(-2,5)$ SD (osteопения). В первой группе у 36 пациентов были признаки суставного поражения (без учета гемофилической этиологии артроза), во второй – у 16 пациентов. Соответственно в группе лиц со значением Т-критерия ниже $-2,5$ SD (остеопороз) было 4 человека, а в группе со значением Т-критерия -1 SD- $(-2,5)$ SD (osteопения) – 18 пациентов (таблица 16).

Оценка связи между факторным (Т-критерий) и результативным (артроз) признаками при ДЭРА ПОБК

Факторный признак Т-критерий		Результативный признак артроз		Итого
		есть	нет	
$\leq -2,5$ SD (остеопороз)	количество	36	4	40
	% по строке	90,00%	10,00%	100,00%
	% столбцу	69,23%	18,18%	54,05%
-1 SD-(-2,5) SD (остеопения)	количество	16	18	34
	% по строке	47,06%	52,94%	100,00%
	% столбцу	30,77%	81,82%	49,95%
Всего	количество	52	22	74
	% по строке	70,27%	29,73%	100,00%
	% столбцу	100,00%	100,00%	100,00%

Оценка показала, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима. Критическое значение χ^2 с поправкой Йейтса, при уровне значимости $p=0,0002$, составляет 14,23. Относительный риск (RR) составил 1,91 (95% ДИ 1,32-2,77). Сравниваем полученные значения RR и 95% ДИ с 1. Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между значением Т-критерия и признаками суставного поражения, не зависимо от этиологии. У пациентов со значением Т-критерия ПОБК ниже $-2,5$ SD (остеопороз) с признаками артроза вероятность в 1,91 раза выше, чем у пациентов с значением Т-критерия при ДЭРА ПОБК -1 SD- $(-2,5)$ SD (остеопения). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p<0,05$, так как 95% ДИ не включает себя единицу.

Анализ отношения шансов (OR=10,13 и 95% ДИ 2,95-34,75) показал, что вероятность значения Т-критерия ПОБК меньше $-2,5$ SD (остеопороз) у больных с рентген-признаками артроза в 10 раз выше, чем у больных без поражения суставов. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как

95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1.

При этом чувствительность определения Т-критерия составила $Se=69,2\%$ и $Sp=81,8\%$, а точность составила $Ac=72,97\%$. При этом $+PV=90,0\%$ и $-PV=52,9\%$.

В таблице 17 показаны общие денситометрические показатели позвоночника и ПОБК (по МПКТ и Т-критерию при ДЭРА), и УЗО пяточных костей у обследованных лиц с 3-4 стадией гемофилического артроза.

Таблица 17

Общие денситометрические показатели позвоночника и ПОБК (по МПКТ и Т-критерию при ДЭРА), и УЗО пяточных костей у обследованных лиц с 3-4 стадией

ГА (n=65)

Исследование	Показатели	Т-критерий, SD
ДЭРА L1-L4	МПКТ $0,602 \pm 0,003$ г/см ²	$-1,61 \pm 0,03$
ДЭРА L1- L2	МПКТ $0,502 \pm 0,009$ г/см ²	$-1,71 \pm 0,03$
ДЭРА ПОБК	МПКТ $0,834 \pm 0,002$ г/см ²	$-1,52 \pm 0,01$
ДЭРА шейки бедра	МПКТ $0,504 \pm 0,018$ г/см ²	$-2,73 \pm 0,14$
УЗ-остеометрия пяточной кости	BQI $33,4 \pm 5,6\%$	$-3,74 \pm 0,06$

Как видно из таблицы 17, среднее значение МПКТ на уровне L1-L4 позвонков соответствовало $0,602 \pm 0,003$ г/см², средние значения Т-критерия были равны $-2,5 \pm 0,22$ SD, что соответствовало остеопорозу.

При раздельном исследовании позвонков наибольшее снижение уровня МПКТ наблюдалось в телах L1 и L2 позвонков до $0,502 \pm 0,009$ г/см², Т-критерий соответствовал $-1,71 \pm 0,03$ SD. Это, вероятно, связано с наиболее нагружаемым отделом позвоночника, участвующим в процессах сгибания и разгибания.

Средние значения МПКТ ПОБК составили $0,834 \pm 0,002$ г/см². Т-критерий был равен $-1,52 \pm 0,01$ SD в среднем, т. е. соответствовал остеопорозу, наибольшее снижение МПКТ определялось в области шейки бедра до $0,504 \pm 0,018$ г/см², Т-

критерий $-2,73 \pm 0,14$ SD. BQI пяточной кости у этих пациентов составил в среднем $33,4 \pm 5,6\%$, Т-критерий $-3,74 \pm 0,06$ SD.

ДЭРА является «золотым стандартом» диагностики остеопении и остеопороза в разные сроки заболевания, в зависимости от стадии артроза, степени разрушения суставных поверхностей при гемартрозах и функциональной нагрузки на конечность [21].

Таким образом, при проведении ДЭРА позвоночника и ПОБК отмечены признаки остеопении и остеопороза у всех пациентов с гемофилическими артрозами на поздних стадиях.

К снижению МПКТ и костной массы в этих отделах у пациентов с гемофилией приводит гиподинамия из-за ограничения движения нижней конечности и нижнего плечевого пояса, так как при поздних стадиях артроза коленных суставов пациенты из-за развития грубых деформаций и контрактур не опираются на эту конечность, передвигаются в основном при помощи костылей, и основная нагрузка идет на верхний плечевой пояс. Либо пациенты передвигаются при помощи инвалидных колясок, в основном сидят. Уменьшается мышечная масса из-за отсутствия мышечной нагрузки, кровоснабжение нарушается, и мышцы частично атрофируются. Костная масса уменьшается из-за отсутствия опоры на кость, нарушения питания, происходит нарушение микроархитектоники костной ткани в виде рассасывания трабекул, составляющих силовые линии в ПОБК. Силовые линии отчетливы на рентгенограммах при выполнении опорной функции и нагрузках на бедренные кости, ТБС. Однако при передвижении при помощи костылей туловище и тазовый сегмент, нижние конечности находятся в основном в подвешенном состоянии, кости таза не выполняют полностью опорную функцию, поэтому у пациентов с гемофилией силовые линии на рентгенограммах нечеткие, с нарушением симметрии. Особенно интенсивно рассасывание трабекул происходит в области шейки бедренной кости, что приводит к снижению прочности кости, поэтому возникает большой риск развития переломов этого сегмента.

Как считают многие авторы [15, 19, 27], низкая МПКТ, а также снижение

прочности кости, отражаемые в индексе жесткости кости (BQI), являются основными предикторами переломов различной локализации. Так, при ДЭРА нами ранее выявлено, что у лиц при падении с высоты, не превышающей свой рост, снижение МПКТ на 1 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин почти в 3 раза ($OR=2,51$; 95% ДИ 1,1-5,3), а снижение МПКТ ниже на 2,5 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин в 10 раз ($OR=10,1$; 95% ДИ 2,21-48,9) [28].

Нестабильность при эндопротезировании КС

После эндопротезирования 74 КС 65 больных с гемофилией у 3 пациентов развилась нестабильность компонентов эндопротеза (4,1%) в период от 3 месяцев до 1 года, по этому поводу проведены операции – удаление тиббиального и бедренного компонентов.

При выяснении причин нестабильности эндопротеза выявлено, что при проведении ДЭРА осевого и периферического скелета до операции – исходные значения МПКТ позвоночника и ПОБК пациентов составляли $0,349 \pm 0,148$ г/см², Т-критерий $-3,23 \pm 1,46$ SD, т. е. значительно ниже, чем у лиц без признаков нестабильности. Отмечено, что эти пациенты после операции по разным причинам не получали антиостеопоротическую терапию.

У 1-го пациента причиной нестабильности на фоне остеопороза было обострение хронического процесса и гнойный перипротезит, у 2 - перипротезный перелом на фоне остеопороза в результате падения с небольшой высоты.

Клинический пример:

Пациент К., 34 года, житель г. Караганда, инвалид 2 группы с детства, в 2010 году верифицирован диагноз: гемофилия. Из-за частых кровоизлияний развился артроз КС, получал внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, хондропротекторов и нестероидных противовоспалительных препаратов. В 2009 году развился гнойный артрит левого КС, получал местное антибактериальное лечение.

В предоперационном периоде обследования по клинико-лабораторным показателям (С-реактивный белок, ПЦР анализ, иммунограмма и т. д.) признаков

гнойно-воспалительного процесса в суставе не выявлено.

С учетом риска воспалительного процесса, пациенту 07.05.2012 г. проведена операция: тотальное цементное эндопротезирование левого КС. Несмотря на благоприятное течение, через 3 недели после выписки в зоне послеоперационного рубца возникли признаки гнойно-воспалительного процесса (гиперемия, отек, формирование свища с гнойным отделяемым). Пациент повторно госпитализирован в стационар, где выставлен диагноз: хронический послеоперационный остеомиелит проксимального отдела большеберцовой кости слева, в стадии обострения, свищевая форма.

Учитывая активный гнойно-воспалительный процесс, пациенту 15.08.2012 г. проведена операция: артротомия, ревизия, удаление тибиального компонента эндопротеза, вторичная хирургическая обработка раны, установка цементного спейсера с антибиотиками.

Далее через 4 недели проведена запрограммированная операция: реартротомия, ВХО, удаление тибиального компонента и ЧКДО левого коленного сустава по Г. А. Илизарову.

Уровень VIII фактора составлял 20,8% на момент операции.

ДЭРА поясничного отдела позвоночника и ПОБК перед операцией: МПКТ L1-L4 0,459 г/см², Т-критерий -3,124 SD, что соответствовало остеопорозу.

УЗ-остеометрия левой пяточной кости: снижение BQI до 43,2%.

Таким образом, в данном случае причиной развития остеопороза, как и описывается в литературе, является внутрисуставное введение стероидных противовоспалительных препаратов глюкокортикостероидов, а также введение хондропротекторов и искусственных заменителей синовиальной жидкости [3, 4, 11, 27], которые оказывают влияние на костный метаболизм и приводят к снижению МПКТ и прочностных характеристик осевого и периферического скелета. Развившийся остеопороз является грозным предиктором нестабильности эндопротеза, а присоединение инфекции является причиной нарушения контакта компонентов эндопротеза с костью и их дестабилизации.

В нашем исследовании снижение индекса жесткости кости (BQI) при УЗО

пяточной кости так же может служить предиктором переломов либо повышенной резорбции перипротезной костной ткани большеберцовой кости после эндопротезирования КС, что может привести к нестабильности эндопротеза. Проведение УЗО позволило определить состояние прочности кости до эндопротезирования КС, выявить, что низкая прочность кости является важным предиктором нестабильности эндопротеза у больных с гемофилическими артрозами.

Таким образом, своевременная диагностика методами остеоденситометрии осевого и периферического скелета и лечение остеопороза, а также сопутствующей инфекции сустава, являются основными мероприятиями, направленными на предупреждение развития нестабильности после столь сложной операции эндопротезирования крупных суставов у пациентов с гемофилическими артрозами. При этом необходимо учитывать исходные низкие данные плотности и прочности костной ткани осевого и периферического скелета до операции и проводить динамический контроль за этими показателями в послеоперационном периоде на фоне приема антиостеопоротических препаратов.

4.3. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и анализ динамики МПКТ вокруг имплантата после эндопротезирования при гемофилических артрозах

За последние годы наиболее эффективным методом лечения тяжелой патологии суставов конечностей признано эндопротезирование как метод улучшения или восстановления необратимой нарушенной статико-динамической функции суставов [61, 65], оно находит все более широкое применение в практике травматологов-ортопедов Казахстана.

Для изучения эффективности хирургического лечения эндопротезирования суставов у пациентов с ГА проведена оценка динамики МПКТ вокруг компонентов эндопротеза после операции эндопротезирования методом ДЭРА на остеоденситометре по специальной ортопедической программе.

ДЭРА перипротезной кости после эндопротезирования коленного сустава при гемофилическом артрозе

Использовалась специальная ортопедическая программа исследования КС, заложенная в базе денситометра. Оценивались следующие параметры: МПКТ (г/см²), КМ (г), площадь (см²) и Т-критерий (SD) костной ткани вокруг эндопротеза КС. Каждая исследуемая область корректировалась вручную в зависимости от индивидуальных особенностей больного.

Динамическое наблюдение после эндопротезирования КС проводилось 27 пациентам, которые имели возможность приехать на прием, стратифицированным по возрасту, мониторинг велся в течение 2 лет: в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года через каждые 3 месяца, затем в отдаленном периоде через 2 года.

Всем 27 пациентам до операции проводили ДЭРА позвоночника, ПОБК, по результатам денситометрии выявлено снижение исходных данных МПКТ, соответствующее остеопении и остеопорозу, до и после операции в стационаре назначено лечение остеопороза по схеме: Остеогенон по 2 таблетки в день, Миакальцик внутривенно капельно через день, Акласта – внутривенно капельно через день. После выписки в течение 2 лет пациенты принимали Остеогенон по 2 таблетки в день и Миакальцик интраназально, чередуя их каждые 3 месяца.

Значение показателей МПКТ вокруг эндопротеза КС в различные сроки после оперативного лечения представлены в таблице 18.

Первое исследование, выполненное на 7-10 день после операции, было базовым и явилось точкой отсчета динамики МПКТ в последующем. Изменения МПКТ в различные сроки после операции эндопротезирования выражались в процентах относительно первого исследования.

Как видно из таблицы 18, в результате исследования в разные сроки получены следующие данные: в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) происходит потеря МПКТ вокруг имплантата практически во всех зонах.

Таблица 18

Уровень МПКТ (г/см²) в измеряемых зонах вокруг эндопротеза КС пациентов с гемофилией в различные сроки

Зоны исследования	МПКТ (М±m, 95% ДИ, г/см ²) в различные сроки исследования после операции через:				
	7-10 сут	3 мес	6 мес	12 мес	2 года
ROI-1: область дистального отдела нижней трети бедренной кости	0,124±0,010 0,104-0,144	0,116±0,013 0,091-0,142	0,085±0,013 0,059-0,111	0,097±0,013 0,071-0,123	0,107±0,013 0,082-0,133
ROI -2: метаэпифиз бедренной кости, параллельно зоне ROI-1	0,341±0,055 0,233-0,449	0,252±0,042 0,169-0,335	0,132±0,012 0,108-0,155	0,245±0,041 0,163-0,326	0,296±0,029 0,240-0,353
ROI-3: область суставной щели, под зоной ROI-2	-2,457±0,182 -2,814--2,101	-2,845±0,138 -3,115--2,575	-2,951±0,055 -3,059--2,843	-2,117±0,101 -2,315--1,919	-1,147±0,119 -1,380--0,914
ROI -4: ⊥зоне ROI-3 (тибиальный компонент)	-0,028±0,065 -0,155-+0,099	-0,011±0,055 -0,118-+0,097	-0,008±0,040 -0,087-+0,071	-0,037±0,041 -0,117-+0,044	-0,145±0,060 -0,263--0,027
ROI -5 – верхняя треть диафиза большеберцовой кости	1,649±0,146 1,363-1,935	1,572±0,128 1,322-1,823	1,547±0,117 1,317-1,777	1,721±0,120 1,485-1,957	1,788±0,128 1,538-2,038

Относительно небольшое снижение МПКТ через 3 месяца становится более выраженным к шести месяцам после операции, т. е. максимальное снижение зафиксировано в этот период. Однако вскоре после этого темпы потери МПКТ резко замедляются, начинаются процессы восстановления, что проявляется незначительным повышением МПКТ в зонах вокруг имплантата.

Учитывая комплексный подход к данной проблеме, скудность информации о состояниях, приводящих к нестабильности эндопротеза предложен способ прогнозирования нестабильности эндопротеза при гемофилических артрозах коленного сустава (подана заявка на изобретение № 34984-2016, акт внедрения №1, приложение 2, 8).

Методика основана на предложенном нами ранее способе прогнозирования нестабильности эндопротеза при деформирующем остеоартрозе КС (предпатент № 25391, авторы изобретения Рахимжанова Р. И., Батпенов Н. Д., Абдрахманова Ж. С., Смаилова К. М., 22.11.2010 г.).

Способ прогнозирования состояний, приводящих к нестабильности

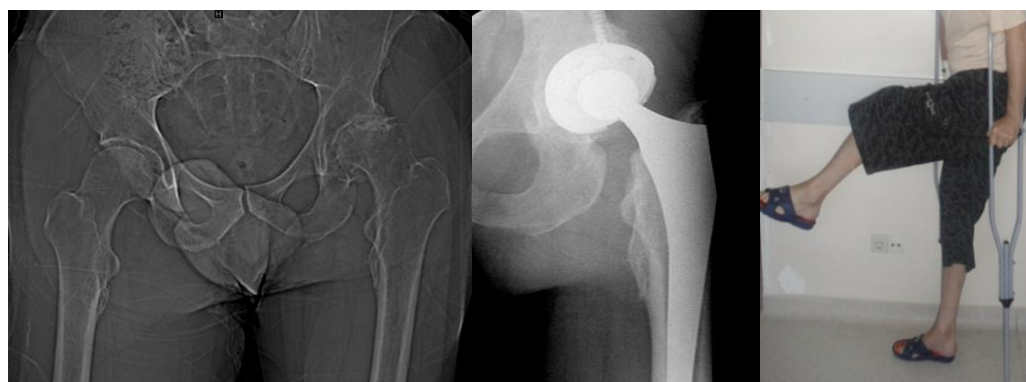
компонентов эндопротеза КС при гемофилическом артрозе включает проведение ДЭРА осевого и периферического скелета, УЗО пяточной кости, комплексного анализа полученных данных о плотности прочности отделов скелета и клинико-анамнестических данных. Выделяют основные факторы–предикторы нестабильности компонентов эндопротеза КС при гемофилии. Для этого используют количественный и качественный анализ анамнеза заболевания, исходный уровень МПКТ позвоночника, МПКТ ПОБК, МПКТ в 5 зонах костей вокруг эндопротеза коленного сустава и VQI пяточной кости.

Предложенный способ обеспечивает высокую эффективность диагностики в определении и формировании групп повышенного риска развития нарушений процессов ремоделирования в течение первого года и в отдаленном периоде, и связанной с этим нестабильности эндопротеза у лиц с гемофилическим артрозом КС.

Клинический пример: Больной К., 42 года, история болезни № 105, поступил в плановом порядке с клиническим диагнозом: гемофилический артроз нижних конечностей. Гемофилия А, тяжелое течение.

После проведения комплекса диагностических мероприятий, а также с учетом жалоб пациента, 28.10.2010 года была проведена операция: тотальное эндопротезирование левого ТБС бесцементным имплантатом.

В комплексном лечении пациенту назначена антибактериальная, иммуномодулирующая, реабилитационная и гипербарическая терапия. На 12 сутки сняты швы, заживление первичным натяжением. Для дальнейшего восстановительного лечения переведен в реабилитационное отделение. Повторно осмотрен на 35 и 160 суток амбулаторного периода наблюдения, при последнем осмотре пациент жалоб не предъявляет, опорно-двигательная функция левого тазобедренного сустава восстановлена полностью, ходит без средств дополнительной опоры (рисунок 39).



а

б

в

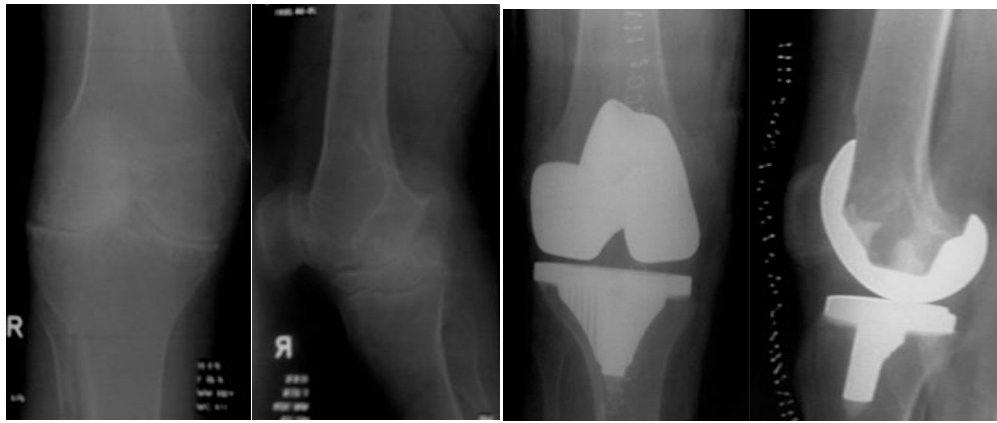
Рисунок 39. Рентгенография левого ТБС до (а) и после (б) проведения операции – тотального эндопротезирования бесцементным имплантатом; в – фото пациента с демонстрацией функции сустава после оперативного лечения

Повторно госпитализирован 12.02.2011 г. (история болезни № 671), после проведения повторного комплекса диагностических мероприятий 15.02.2011 г. реализована вторая операция: Тотальное эндопротезирование правого КС цементным имплантатом (рисунок 40). Послеоперационный период протекал благоприятно, заживление раны первичным натяжением. Срок стационарного лечения 23 дня, амбулаторного – 128, общий – 151. Осмотрен через 7 месяцев, жалоб нет. Функция конечностей полная.

Обследования до операции:

ДЭРА позвоночника на уровне L1-L4: общая МПКТ (BMD total) L1-L4 равна $0,904 \text{ г/см}^2$, Т-критерий равен $-1,24 \text{ SD}$, что соответствовало остеопении.

ДЭРА ПОБК: $\text{BMD}=0,727 \text{ г/см}^2$, Т-критерий равен $-2,87 \pm 0,547 \text{ SD}$, что соответствовало остеопорозу.



а

б



в

г

Рисунок 40. Рентгенография правого КС в двух проекциях до (а) и после проведения тотального эндопротезирования (б); внешний вид конечности до (в) и после (г) проведения операции с демонстрацией функции сустава

УЗО правой пяточной кости: индекс жесткости пяточной кости BQI 44,2%, Т-критерий $-3,3$ SD, что соответствовало остеопорозу (рисунок 41).

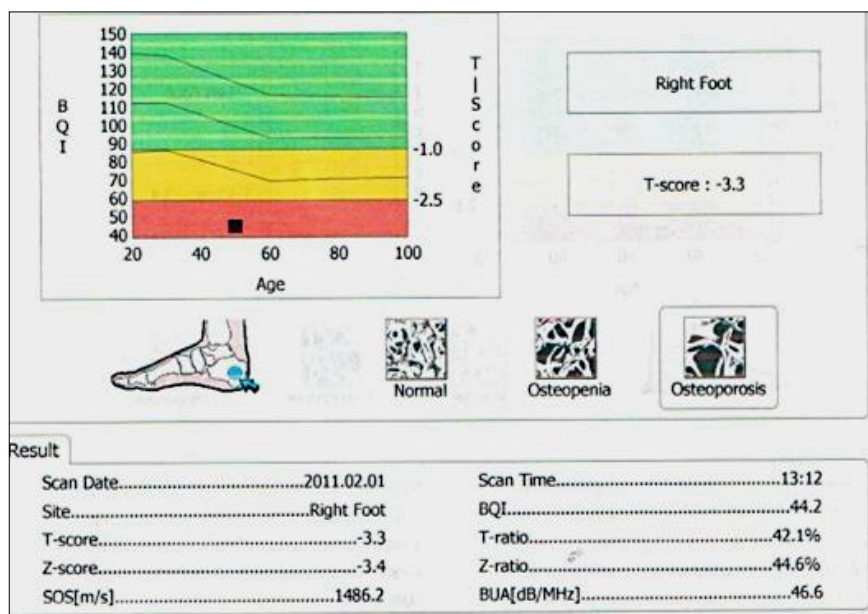


Рисунок 41. График и протокол измерений УЗО правой пяточной кости перед госпитализацией на операцию эндопротезирования правого КС пациента К., 42 года

ДЭРА вокруг эндопротеза КС: По данным исследования выявлено резкое снижение МПКТ в ROI-3 и ROI-4 зонах (местах наибольшего соприкосновения с эндопротезом, что свидетельствует о реакции «Stress-shielding»), BMD ROI-3 соответствовало $-2,174 \text{ г/см}^2$, в ROI-4 равен $-0,026 \text{ г/см}^2$ (рисунок 42).

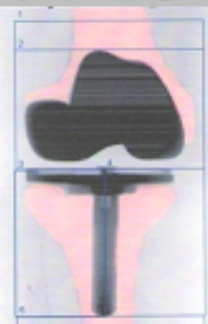
Orthopaedics Right Knee		Customized Roi			
	ROI	BMD (g/cm ²)	BMS (g)	Area (cm ²)	
	1	0.167	1.092	5.47	
	2	0.370	2.786	6.88	
	3	-2.174	-20.213	12.4	
	4	-0.026	-0.347	11.7	
	5	1.547	2.784	1.87	

Рисунок 42. Таблица изменений ROI из протокола ДЭРА (ортопедическая программа) КС на 7 сутки после операции эндопротезирования пациента К., 42 года

Таким образом, приведенный пример отражает, что исходные показатели МПКТ позвоночника и ПОБК соответствовали остеопении и остеопорозу, Показатели УЗО также показали остеопороз правой пяточной кости. После операции эндопротезирования значения МПКТ при ДЭРА КС были также снижены, в частности в зонах наибольшего соприкосновения с тибиальной частью эндопротеза.

Резюме. Способ прогнозирования нестабильности компонентов эндопротеза КС для формирования группы повышенного риска у лиц с гемофилическим артрозом, включающий проведение ДЭРА позвоночника, ПОБК, УЗО пяточной кости у пациентов с гемофилическим артрозом до операции и ДЭРА КС через 1 неделю после операции, отличается тем, что дополнительно на основании анамнестических данных и результатов остеоденситометрии осевого и периферического скелета выявлены важные предикторы нестабильности эндопротеза КС у больных гемофилией:

- при ультразвуковой остеометрии пяточной кости: ухудшение прочностных характеристик кости и снижение индекса жесткости BQI на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности эндопротеза в 35 раз (OR=34,8; 95% ДИ 1,16-54,41; $p<0,05$);

- при ДЭРА позвоночника: снижение минеральной плотности костной ткани на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности эндопротеза в 28 раз (OR=28,2; 95% ДИ 6,41-47,3; $p<0,05$);

- снижение минеральной плотности перипротезной костной ткани в зоне ROI-3 и ROI-4 до $-1,633 \text{ г/см}^2$ и $-2,7413 \text{ г/см}^2$ при двухэнергетической рентгеновской денситометрии коленного сустава, что повышает риск развития нестабильности эндопротеза в 45 раз (OR=44,7; 95% ДИ 13,41-68,12; $p<0,05$).

На основании комплексного анализа способ позволяет диагностировать остеопоротические изменения и прогнозировать риск развития нестабильности эндопротеза КС у больных гемофилией.

Таким образом, анализ показателей МПКТ при ДЭРА КС после эндопротезирования коленного сустава и в течение первого года показал, что

максимальная потеря МПКТ вокруг имплантата происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессовое ремоделирование) в первые 6 месяцев после операции. Использование этого метода необходимо для оценки «жизнеспособности» эндопротеза, т. е. метод служит для профилактики нестабильности эндопротеза.

Выявленное снижение исходных данных МПКТ L1-L4, ПОБК и МПКТ вокруг протеза КС, BQI пяточной кости свидетельствует о системном характере остеопороза, и может повлиять на отдаленные результаты после операции, таким образом, служить фактором риска нестабильности эндопротеза.

Стратификация предикторов, угрожающих нестабильностью эндопротеза КС у больных с гемофилическим артрозом, основанная на комбинации применяемых методик, позволяет идентифицировать группу пациентов, подверженных высокому риску развития состояний, приводящих к несостоятельности компонентов имплантата, таким образом, к проведению реэндопротезирования и снижения качества жизни пациента. Метод может быть использован в отделениях лучевой диагностики, оснащенных остеоденситометрами, в центре остеопороза, в центрах наблюдения за пациентами после эндопротезирования. Предложенный способ прогнозирования состояний, приводящих к нестабильности имплантата при гемофилическом артрозе КС путем комплексного анализа МПКТ осевого и периферического скелета, прочностных показателей при УЗО пяточной кости, позволяет выявить основные факторы – предикторы нестабильности эндопротеза КС.

Предложенный способ обеспечивает высокую эффективность прогнозирования в определении и формировании групп повышенного риска развития состояний, влияющих на развитие нестабильности эндопротеза у лиц с гемофилическим артрозом после операции.

4.4. Оценка состояния МПКТ в течение первого года и через 2 года после эндопротезирования КС у пациентов с гемофилическим артрозом

Динамика изменений МПКТ (%) в разные сроки после операции эндопротезирования КС у пациентов с гемофилическим артрозом на фоне антиостеопоротической терапии представлена в таблице 19.

Таблица 19

Изменение МПКТ (%) в течение первого года (через 3, 6 и 12 месяцев) и через 2 года от исходных значений вокруг компонента эндопротеза КС у пациентов с гемофилическим артрозом

Зоны исследования	Динамика МПКТ (%) в сроки через			
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	2 года
ROI-1	-5,8	-7,9	-2,7	+0,78
ROI-2	-2,02	-6,8	+0,7	+1,47
ROI-3	-21,5	-42,1*	-36,6	-1,45
ROI-4	-14,7	-61,4*	-57,0	-4,46
ROI-5	-0,74	-3,7	-4,4	+2,45

В раннем послеоперационном периоде через 3 месяца в области суставной щели (зоне ROI-3) и зоне, расположенной перпендикулярно тибияльному компоненту эндопротеза КС (зона ROI-4), наибольшее снижение МПКТ, что свидетельствует о наибольшей площади соприкосновения с имплантатом. В области дистального отдела нижней трети бедренной кости (зона ROI-1) и метаэпифиза бедренной кости (зона ROI-2) потеря МПКТ составила 5,8% и 2,02% соответственно. Это снижение МПКТ объясняется тем, что феморальный компонент эндопротеза КС занимает большую площадь по сравнению с тибияльным отделом, но исходно прочность кости в этом отделе выше, поэтому потеря МПКТ меньше в сравнении с тибияльной перипротезной костной тканью, где исходные значения были намного ниже.

В зоне ROI-5 изменения МПКТ через 3 месяца незначительны, так как здесь

практически нет соприкосновения с компонентами эндопротеза (верхняя треть диафиза большеберцовой кости).

Таким образом, через 3 месяца после операции снижение МПКТ у больных с гемофилическим артрозом КС было зафиксировано практически во всех зонах, где идет соприкосновение эндопротеза с поверхностью кости, это процесс адаптации кости к новым условиям (стрессовое ремоделирование), пусковым механизмом которого является усиление резорбции перипротезной костной ткани.

Через 6 месяцев происходит наибольшее снижение МПКТ во всех зонах: в области дистального отдела нижней трети бедренной кости (зона ROI-1) и метаэпифиза бедренной кости (зона ROI-2) потеря МПКТ составила 7,9% и 6,8%, т. е. наибольшая область феморального компонента эндопротеза КС по сравнению с тибиальным отделом.

В области суставной щели (зоне ROI-3) и зоне, расположенной перпендикулярно тибиальному компоненту эндопротеза КС (зона ROI-4), процент снижения МПКТ к 6 месяцам после операции наибольший, составил 42,1% и 61,4%, несмотря на то, что эти зоны имеют большую площадь костной ткани по сравнению с феморальным отделом сустава. В зоне ROI-5 изменений МПКТ через 6 месяцев потеря костной массы составила 3,7%.

Нужно отметить, что из-за анатомо-функциональных особенностей КС – проксимальный отдел большеберцовой кости имеет широкую и плоскую суставную поверхность, на исходных рентгенограммах и при компьютерной томографии видно истончение кортикального слоя, при этом спонгиозная кость преобладает над кортикальной, костная структура крупнопетлистая ячеистая, т. е. имеются рентгенологические признаки остеопороза, выраженные в этой части кости. Поэтому при частых гемартрозах в результате развития хронического воспалительного синовиита, постоянного выпота в суставе, у больных гемофилией идет активное разрушение именно суставной поверхности проксимального отдела большеберцовой кости, соответственно, и прогрессирование потери костной массы в этой части кости. После эндопротезирования тибиальный отдел имплантата погружается в практически рыхлую костную структуру. Связанное с

эндопротезированием костное ремоделирование повышает процессы резорбции, а также добавляются физические нагрузки на сустав.

При нагрузке на КС после эндопротезирования этот отдел кости испытывает большую осевую нагрузку, направленную на большеберцовый имплантат, который заменяет суставную поверхность большеберцовой кости.

Таким образом, через 6 месяцев, когда пациент начинает активнее давать нагрузку на сустав, потеря МПКТ в зонах ROI-3 и ROI-4 значительная по сравнению с исходными данными и другими отделами сустава. Осевая нагрузка влияет и на верхнюю треть диафиза большеберцовой кости (зону ROI-5), где выявлено снижение на 3,7% от исходных данных.

Анализируя полученные через 6 месяцев данные, у больных с гемофилическим артрозом КС после операции спустя полгода было зафиксировано максимальное снижение МПКТ практически во всех зонах, где идет соприкосновение эндопротеза с поверхностью кости, но больше всего в зонах тибиального компонента, это связано с активацией процессов резорбции костной ткани за счет повышения нагрузки на КС.

Таким образом, максимальная потеря МПКТ вокруг имплантата при проведении ДЭРА коленного сустава происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) в первые 6 месяцев после операции. При этом потеря МПКТ вокруг тибиального компонента эндопротеза превалирует над потерей МПКТ вокруг феморального компонента: в среднем – 51,7% (ROI-3, ROI-4) vs– 7,3% (ROI-1,ROI-2) к шести месяцам после операции. Это следует учитывать при проведении медикаментозной коррекции нарушенного ремоделирования.

Изменение МПКТ через 12 месяцев и 2 года вокруг компонентов эндопротеза КС отражены в таблице 20. Как видно из таблицы 20, ближе к концу первого года после операции темпы потери МПКТ на фоне антиостеопоротической терапии резко замедляются, начинаются процессы восстановления, что проявляется хоть и незначительным, но повышением МПКТ в зонах вокруг имплантата КС, особенно стойким через 2 года. Так, потеря костной массы к концу года в бедренном

компоненте КС (зона ROI-1) составила 2,7% в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$).

Таблица 20

Изменение МПКТ (%) через 12 месяцев и 2 года от исходных значений вокруг компонента эндопротеза КС у пациентов с гемофилическим артрозом

Зоны исследования	Динамика МПКТ (%) через	
	12 мес	2 года
ROI-1	-2,7	+0,78
ROI-2	+0,7	+1,47
ROI-3	-36,6	-1,45
ROI-4	-57,0	-4,46
ROI-5	-4,4	+2,45

В зоне ROI-2 к концу года отмечается даже небольшой прирост костной массы +0,7%, что свидетельствует о процессе восстановления костной ткани в этой части сустава.

В зонах ROI-3 и ROI-4 процессы восстановления замедлены, потеря МПКТ продолжается, но медленнее, составляет к концу года 36,6% и 57%. В зоне ROI-5 также несколько задерживаются процессы восстановления, идет прогрессирующая потеря костной массы в течение всего периода – потеря КМ составляет к концу года 4,4%, что говорит о нарушении процессов адаптации костной ткани проксимального отдела большеберцовой кости, несмотря на то, что зона ROI-5 (верхняя треть диафиза) непосредственно не контактирует с компонентами эндопротеза.

Более стойкие значения и меньшее количество потери костной массы наблюдается по данным денситометрических измерений через 2 года. Так, в зонах ROI-1, ROI-2 ROI-5 отмечается положительная динамика: прирост костной массы небольшой на 0,78%, 1,47% и на 2,45% соответственно, что свидетельствует о восстановлении костного метаболизма в данных участках. При небольшой потере МПКТ в зонах ROI-3 и ROI-4 на 1,45% и 4,46% мы можем сказать о

положительной тенденции восстановления костной ткани в наиболее «уязвимых» для эндопротеза отделах, что очень важно при эндопротезировании суставов при гемофилических артрозах.

Если наблюдать за динамикой МПКТ в отдельных зонах и в разные периоды после эндопротезирования КС, то, как видно из рисунка 43, в области бедренного компонента выявлены изменения: в зоне ROI-1 – области дистального отдела нижней трети бедренной кости – отмечена потеря костной массы в течение первого полугодия: через 3 месяца МПКТ снизилась на 5,86% от исходной, к 6 месяцам до 7,9%.

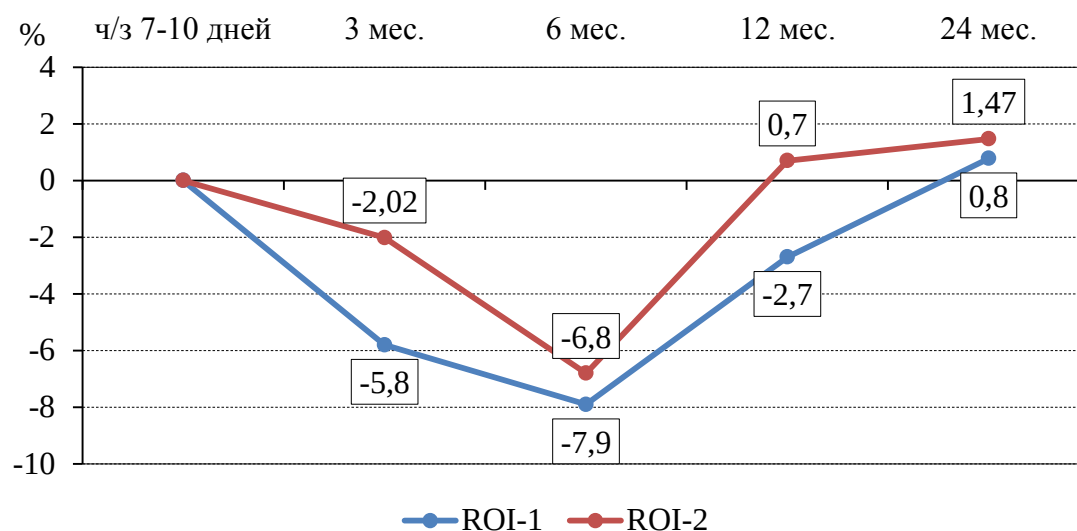


Рисунок 43. Динамика МПКТ (%) в зоне ROI-1 и ROI-2 в течение 2 лет после эндопротезирования КС

Однако к концу года снижение МПКТ оказалось менее выраженным, достигнув потери всего на 2,7% от исходного уровня, и через 2 года уже идет прирост на 0,78% от исходного уровня, т. е. в срок от 6 месяцев до 2 лет отмечен прирост МПКТ на 8,68% на фоне антиостеопоротической терапии.

В зоне ROI-2, расположенной в области метаэпифиза бедренной кости и находящейся параллельно зоне ROI-1, отмечены некоторые особенности потери МПКТ. Так, к 3 месяцу после операции потеря снизилась на 2,02%, к 6 месяцу потеря достигла 6,8%, второе полугодие сопровождалась незначительными

признаками восстановления костного состава, и к концу года отмечен даже некоторый прирост костной массы, составив +0,7%, т.е. прирост составил 3,49%. После первого года, когда кости сустава адаптировались к протезу, к концу второго года идет прирост на 1,47%, общий прирост костной массы с периода максимально низкого значения МПКТ (на 6 месяце) до конца 2 года составил 8,27%.

Наиболее выраженные изменения наблюдались в зонах ROI-3 и ROI-4 (рисунок 44).

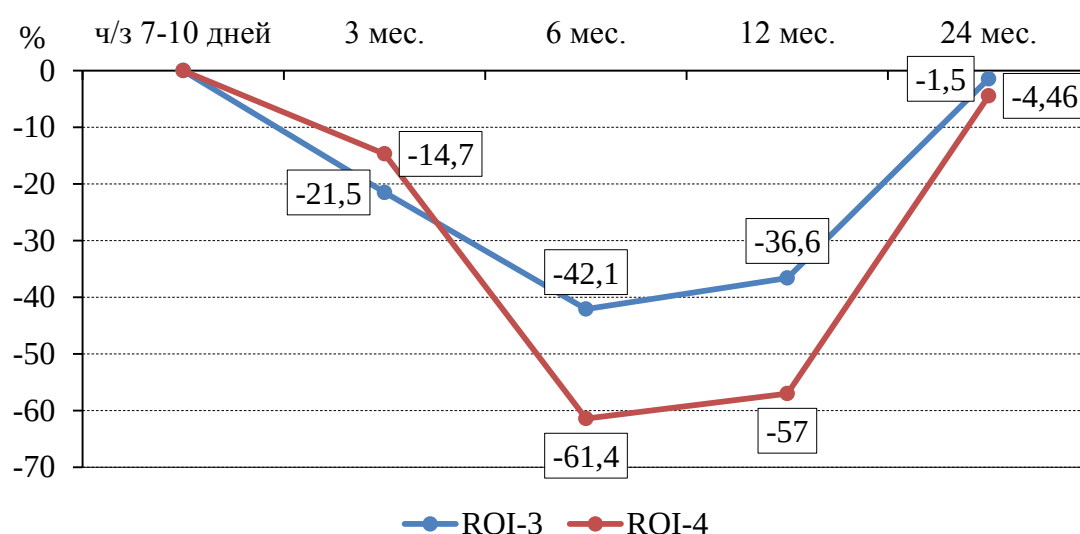


Рисунок 44. Динамика МПКТ (%) в зоне ROI-3, ROI-4 у больных с ГА после операции эндопротезирования КС в течение 2 лет

В зоне ROI-3, расположенной под зоной ROI-2 и занимающей область суставной щели, через 3 месяца потеря костной массы была на 21,5%, и имела место резкая потеря костной массы к концу 1 полугодия до 42,1% ($p < 0,05$).

Однако к концу 1 года потеря МПКТ несколько уменьшилась до 36,6%, а через 2 года снижение было лишь на 1,45%, т. е. был отмечен прирост МПКТ от 6-го месяцев до конца 2 года на 46%.

В зоне ROI-4 – в области тибиального компонента эндопротеза, как и в зоне ROI-3, через 3 месяца потеря костной массы составила 14,7%, и к 6 месяцам потеря составила 61,4% ($p < 0,001$) – самое максимальное из всех зон.

Затем, в последующие 6 месяцев потеря МПКТ была меньше (57%) и к концу 2 года составляла 4,4%.

В зоне ROI-5, занимающей верхнюю треть диафиза большеберцовой кости (рисунок 45) отмечена в раннем послеоперационном периоде через 3 месяца потеря минимальная 0,7%, максимальная потеря через 6 месяцев 3,7%, которая прогрессивно снижалась до конца года (4,4%), и только к концу 2 года отмечается прирост костной массы на 2,4%.

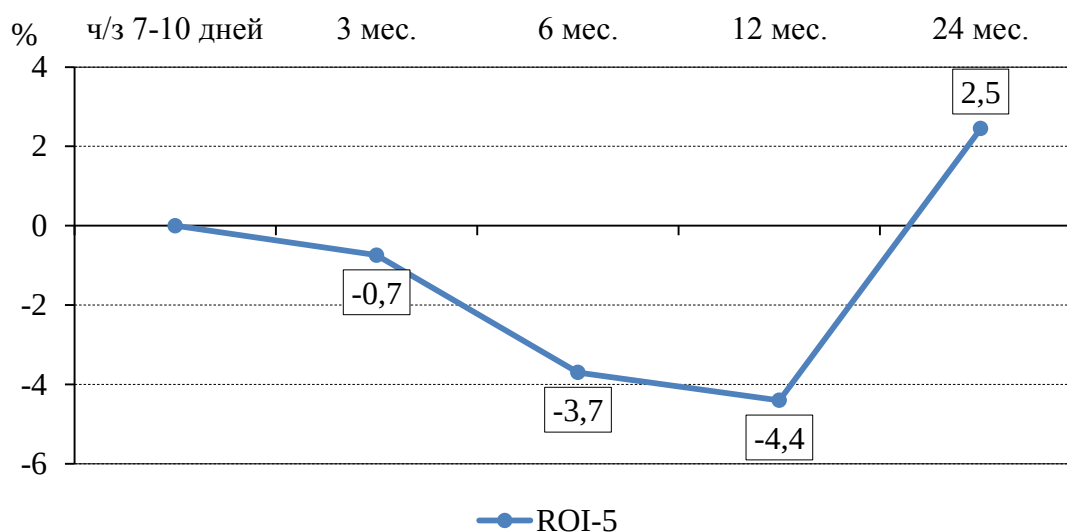


Рисунок 45. Динамика МПКТ (%) в зоне ROI-5 в течение 2 лет у больных с гемофилическим артрозом КС после эндопротезирования

Таким образом, через 3 месяца после операции практически во всех зонах зафиксировано снижение МПКТ. Максимальная потеря оказалась к 6 месяцам, при исследовании через год после операции отмечена положительная динамика в большинстве измеряемых зон, а через 2 года стойкое закрепление параметров МПКТ во всех зонах за счет адаптации костей к имплантату:

- в среднем потеря МПКТ вокруг феморального компонента (ROI-1 и ROI-2) к 6 месяцам составила 7,3%, затем прирост к концу 2 года на 6,2%;

- в области тибияльного компонента эндопротеза (ROI-3 и ROI-4) процент снижения МПКТ к 6 месяцам после операции составил в среднем 51,7%, затем прирост к 2 годам до 48,8%;

- в зоне ROI-5, не контактирующей с имплантатом, МПКТ к 6 месяцам также снижалась на 3,7%, затем отмечен прирост до конца 2 года на 6,1%.

Таким образом, зоны ROI-3 и ROI-4 являются уязвимыми зонами при частых гемартрозах, где наблюдаются исходно низкие значения МПКТ до операции, затем после операции в первые 6 месяцев отмечена наибольшая потеря МПКТ, но также можно проследить более активное восстановление костной массы к концу 2 года (прирост МПКТ до 48,8%)

Резюме. Проведенный мониторинг в течение 2 лет за состоянием МПКТ перипротезной костной ткани методом ДЭРА с использованием ортопедической программы исследования КС после эндопротезирования, показал, что максимальная потеря МПКТ вокруг имплантата происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) в первые 6 месяцев после операции. При этом потеря МПКТ вокруг тибиального компонента эндопротеза (ROI-3 и ROI-4) превалирует над потерей МПКТ вокруг феморального компонента ($-51,7\%$ vs $-7,3\%$) к шести месяцам после операции. К концу 1 года, и затем ко 2 году идет адаптация костной ткани к эндопротезу, что подтверждается уменьшением процесса резорбции костной ткани и большим приростом МПКТ в перипротезной кости тибиального компонента (ROI-3 и ROI-4), нежели в феморальном отделе ($+48,8\%$ vs $+6,2\%$).

4.5. Компьютерно-томографическая денситометрия костной ткани области КС и ТБС до эндопротезирования у пациентов с гемофилией

«Золотым стандартом» диагностики остеопороза является ДЭРА [155, 156], этот метод позволяет выявлять изменения состояния МПКТ при ОП. Однако, в некоторых случаях результаты ДЭРА позвоночника, ПОБК находятся в пределах нормы. Это связано с проекционной суммацией значений МПКТ позвоночника либо проксимального отдела бедренной кости, заложенных в программном обеспечении денситометра, что приводит к завышению истинных денситометрических показателей при выраженных склеротических изменениях.

В связи с этим, при проведении рентгеновской компьютерной томографии

нами предложено дополнительное использование способа компьютерно-томографической денситометрии костей КС и ТБС с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда (заявки на изобретение № 34983-2016 и № 34987-2016, акт внедрения № 4 и № 5, приложение 3, 4, 11, 12).

Использование КТД для оценки плотности кости в единицах Хаунсфилда может дать информацию о состоянии минерализации костей, формирующих сустав, причем без наложения выше- и нижележащих структур, с «выключением» из зон КТ-денситометрии участков остеосклероза, глыбок гемосидерина и краевых остеофитов, характерных для гемофилического артроза на поздних стадиях.

КТ-денситометрия коленного сустава

В результате внедрения разработанного способа составлена денситометрическая карта области КС в норме и при гемофилическом артрозе у пациентов, госпитализированных на ЭП (таблица 21).

При томографировании области костей КС создается карта рентгеновских коэффициентов поглощения, выражаемых в единицах Хаунсфилда (НУ). Денситометрические показатели вычисляются как результат общего поглощения рентгеновских лучей в объемном элементе (вокселе) скана компьютерного томографа и являются суммой всех содержащихся в нем поглощений различных тканей [15, 39].

Данные измерения могут быть использованы как метод прогнозирования нестабильности феморального и тиббиального компонентов эндопротеза коленного сустава при помощи оценки состояния исходной КТ-плотности в единицах Хаунсфилда (НУ) и выявления взаимосвязи с исходом операции в раннем и отдаленном послеоперационных периодах (заявка на изобретение №34983-2016, приложение 4).

Денситометрическая карта области КС в норме и при поздних стадиях
гемофилического артроза

Показатели плотности в единицах Хаунсфилда (HU) в зонах (ROI)	Контрольная группа n=80	ГА 3-4 стадия n=65
	М ± m 95% ДИ	М ± m 95% ДИ
ROI-1 – плотность медиального мыщелка бедра	+125,4±7,97 109,79-141,01	+85,4±1,6* 82,31-88,49
ROI-2 – плотность латерального мыщелка бедра	+95,4±5,09 85,43-105,37	+64,4±5,6* 53,41-75,39
ROI-3 – межмышцелковая зона бедра	+110,5±1,87 106,84-114,16	+54,1±4,0* 46,22-61,98
ROI-4 – плотность медиального мыщелка большеберцовой кости	+115,4±6,12 103,41-127,39	+35,5±1,4* 32,75-38,25
ROI-5 – плотность латерального мыщелка большеберцовой кости	+85,7±3,85 78,16-93,24	+27,4±2,0* 23,41-31,39
ROI-6 – межмышцелковая зона большеберцовой кости	+58,1±2,93 52,36-63,84	+12,0±1,2* 9,64-14,36
ROI-7 – общая плотность на срезе бедра	+164,16±6,28 151,84-176,48	+67,4±3,5* 60,59-74,21
ROI-8 – общая плотность на срезе б/б кости	+110,4±4,33 101,92-118,88	+21,4±1,3* 18,92-23,88
ROI _{общ} S ₁ метафиза дистального отдела бедра	+468,1±4,82 458,66-477,54	+201,4±2,6* 196,22-206,58
ROI _{общ} S ₂ метафиза проксимального отдела большеберцовой кости	+440,1±5,86 428,62-451,58	+85,4±4,3* 77,01-93,79
* - достоверность различий между основной и контрольной группами, p<0,05		

Как видно из таблицы 21, в контрольной группе средние показатели плотности метафиза бедренной кости ROI-7 составили +164,16±6,28 HU, тогда как у пациентов с гемофилическими артрозами КС 3-4 стадии они снижены до +67,4±3,5 HU (p <0,05). Данные плотности в ROI-8 на срезе большеберцовой кости также статистически значимо отличались: +110,4±4,33 HU у здоровых лиц и +21,4±1,3 HU при ГА 3-4 стадии (p <0,05).

Нам было интересно узнать, какова плотность метафиза в целом, вычислив показатель объема костной массы:

- на участке ROI_{общ}S₁ метафиза дистального отдела бедра в норме +468,1±4,82 HU, при гемофилии +201,4±2,6 HU (p<0,05), т. е. в 2 раза меньше.

- на участке ROI_{общ}S₂ метафиза дистального отдела бедра в норме

+440,1±5,86HU, при гемофилии +85,4±4,3HU ($p<0,05$), т.е. почти в 4 раза меньше. На основе этих данных рассчитывался индекс относительной плотности метафиза бедра $ROI_{\text{отн}}$ ROI-7 в единице объема костной ткани, который был равен 0,41, и индекс относительной плотности метафиза бедра $ROI_{\text{отн}}$ ROI-8, равный 0,19.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что, когда ортохирурги оперируют КС пациентов с выраженным гемофилическим артрозом и готовят в суставных концах костей ложе для установки компонентов эндопротеза, при имплантации тиббиального конца им зачастую приходится встречаться с «пустой костью», т. е. проксимальный отдел большеберцовой кости, куда «сажают» плато, имеет рыхлую структуру за счет истонченных трабекул, сформированных полостей в результате внутрикостных кровоизлияний с хроническими гематомами с отложением гемосидерина, фибрина. Эту массу необходимо удалять, очищать, затем «пломбировать» костным цементом, иначе тиббиальный компонент буквально проваливается, от кости остается только кортикальный слой в виде скорлупы.

Если ортохирург перед операцией не знает об этом, то необходимо ставить другой, более мощный эндопротез с длинной ножкой, операция затягивается, соответственно, увеличивается кровопотеря. Поэтому при проведении КТ перед операцией врачу-диагносту нужно не только выявлять признаки гемофилического артроза, но и необходимо проводить предоперационную КТ-денситометрию, чтобы дать ортохирургам полную картину о состоянии плотности и качества кости, куда планируется установка феморального и тиббиального компонентов эндопротеза. Таким образом, при КТ-денситометрии снижение плотности костной ткани в области ROI-7 и ROI-8 коленного сустава, а также $ROI_{\text{общ}} S_1$ метафиза бедра и $ROI_{\text{общ}} S_2$ метафиза ПОББК, и рассчитанный на их основе индекс относительной плотности метафизов бедренной и большеберцовой костей – являются грозными предикторами нестабильности имплантата.

При подсчете отношения шансов (OR) развития нестабильности эндопротеза выявлено, что снижение плотности костной ткани ROI-7 метафиза бедра и ПОББК, снижение объемной плотности метафиза бедра $ROI_{\text{общ}} S_1$ и метафиза

ПООББК $ROI_{общ}S_2$, и снижение индекса относительной плотности $ROI-7$ и $ROI-8$ до - повышает риск развития нестабильности в 34 раза ($OR=34,2$; 95% ДИ 13,1-115,7; $p<0,05$) и является грозным предиктором нестабильности эндопротеза.

КТ-денситометрия тазобедренного сустава. В результате внедрения разработанного нами способа компьютерно-томографической денситометрии костей ТБС, составлена денситометрическая карта плотностных значений области ТБС в единицах Хаунсфилда в норме и при гемофилическом артрозе 3-4 стадии (таблица 22).

Таблица 22

Денситометрическая карта области ТБС в норме и при поздних стадиях гемофилического артроза

Показатели плотности в единицах Хаунсфилда (HU) в зонах (ROI)	Контрольная группа n=80	Г А3-4 стадия n=65
	M±m 95% ДИ	M±m 95% ДИ
$ROI_{общ}$ - общая плотность головки	+320,7±4,7 311,5-329,9	+425,8±6,8* 412,5-416,4
$ROI 1$ – передний отдел головки	+278,9±8,4 262,4-295,4	+401,1±7,8* 385,8-416,4
$ROI 2$ – средний отдел	+358,8±9,3 340,7-376,9	+422,8±9,4* 404,5-441,1
$ROI 3$ – задний отдел	+339,4±5,1 329,5-349,3	+257,7±6,4* 245,2-270,2
$ROI 4$ – латеральный отдел головки	+277,1±6,3 264,8-589,4	+167,56±1,6* 164,5-170,6
$ROI 5$ – медиальный отдел головки	+227,8±5,3 217,4-238,2	+357,2±6,5* 344,4-370,0
$ROI 6-7$ – плотность шейки бедра	+175,1±4,0 167,3-183,0	+95,7±2,0* 91,7-99,7
$ROI 8$ – крыши вертлужной впадины	+164,16±6,3 151,8-176,5	+85,4±2,2* 81,1-89,7

Также при помощи КТ-морфометрии проводили измерения длины оси и ширины шейки бедра, толщины большого вертела, измерение толщины кортикального слоя в разных отделах проксимального отдела бедренной кости и измерения диаметра головки. Эти данные помогли хирургам подобрать соответствующие по размерам и объему компоненты эндопротеза в

предоперационном планировании для достижения оптимального баланса и стабильности сустава. В наших исследованиях хирургами-ортопедами использовались имплантаты тазобедренного сустава Strayker Orthopedics (США).

При томографировании ПОБК создается карта рентгеновских коэффициентов поглощения, выражаемых в единицах Хаунсфилда (НУ). Денситометрические показатели вычисляются как результат общего поглощения рентгеновских лучей в объемном элементе (вокселе) скана компьютерного томографа и являются суммой всех содержащихся в нем поглощений различных тканей [15, 39].

Как видно из таблицы, в контрольной группе средние показатели плотности головки бедренной кости $ROI_{общ}$ составили $+320,7 \pm 4,71$ НУ.

У пациентов с ГА с прогрессированием заболевания, связанным с частыми кровоизлияниями, длительностью иммобилизации конечности, усилением процессов остеосклероза наблюдалось достоверное увеличение средних показателей плотности головки бедренной кости в III-IV стадиях в $ROI_{общ}$ до $+425,8 \pm 6,8$ НУ ($p < 0,05$). Отмечено, что в шейке бедра пациентов с запущенными стадиями ГА плотность в $ROI-6,7$ снижена до $+95,7 \pm 2,0$ НУ в сравнении с плотностью при КТД шейки бедра здоровых лиц $+175,14 \pm 4,0$ НУ ($p < 0,05$), что соответствует остеопорозу и повышению риска перелома шейки бедра. Так же отмечено снижение плотности крыши вертлужной впадины, где плотность по КТД соответствовала $+85,4 \pm 2,2$ НУ, в сравнении с контрольной группой, где плотность в крыше вертлужной впадине была в пределах $+164,16 \pm 6,3$ НУ ($p < 0,05$).

Таким образом, использование КТ в предоперационной подготовке к эндопротезированию КС и ТБС позволяет оценить состояние костной плотности вокруг ножки эндопротеза и при необходимости провести своевременную активную антиостеопоротическую терапию, что в свою очередь позволит снизить риск нестабильности эндопротеза в послеоперационном периоде.

Метод компьютерной томографии дает возможность проведения прямой денситометрии костей суставов, и, в отличие от ДЭРА, на аксиальных срезах нет

наложения выше- и нижележащих структур, четко виден трабекулярный рисунок, уменьшение костной массы в виде крупнопетливой структуры, остеопоротические изменения, очаги внутрикостного кровоизлияния, признаки импрессионного перелома, любые склеротические изменения при поздних стадиях – все эти признаки отчетливо видны на томограммах.

При КТД области КС выявлены грозные предикторы нестабильности имплантата: снижение индекса относительной плотности ($ИП_{отн}$) ROI-7 до 0,41 и $ИП_{отн}$ ROI-8 до 0,19 –повышает риск развития нестабильности в 34 раза ($ОР=34,2$; 95% ДИ 13,1-115,7; $p<0,05$).

Таким образом, проведенная количественная характеристика костной плотности с использованием КТ-денситометрии до эндопротезирования КС и ТБС, с выявлением предикторов нестабильности эндопротеза позволяет на ранних стадиях предупредить развитие необратимых процессов в костях и определить показания к эндопротезированию, а также следить за состоянием эндопротеза и обеспечивает его стабильность в отдаленном периоде.

ГЛАВА 5. РОЛЬ МЕТОДОВ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКИХ АРТРОЗАХ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА

Эндопротезирование суставов стало неотъемлемой частью восстановительного лечения больных с различной патологией суставов, в том числе при гемофилическом поражении суставов, так как не только купирует болевой синдром, но в той или иной степени возвращает функциональную активность, повышает качество жизни [9, 17, 19].

Как говорилось выше, для оценки исследований при различных патологиях крупных суставов применяют шкалы WOMAC, Goldberg и шкалу оценки качества жизни SF-36, позволяющие оценивать влияние патологии на социальный статус больного [15]. Поэтому оценка исходов эндопротезирования крупных суставов при гемофилических артрозах также невозможна без использования методов, учитывающих не только их функциональное состояние и объективные клинические симптомы, но и субъективное мнение пациента.

5.1. Оценка функциональной способности и качества жизни больных гемофилией после эндопротезирования суставов

После эндопротезирования крупных суставов пациентам с гемофилическими артрозами исходно до и после операции в раннем послеоперационном периоде в течение первого года через каждые 3 месяца, затем через 2 года проводилось анкетирование по шкале KOOS 65 пациентам с эндопротезированием КС и по шкале Харриса (HHS) 9 пациентам с ЭП ТБС, с соблюдением всех правил заполнения опросников, а также попыткой адаптировать эти шкалы друг к другу для получения полной информации о состоянии функции суставов и исходов операции в отдаленном периоде.

5.1.1. Результаты анкетирования пациентов после эндопротезирования коленного сустава по шкале KOOS

Результаты хирургического лечения изучены в сроки от 3 месяцев до 1 года, затем через 2 года у всех 65 больных с использованием балльной шкалы оценки функции сустава и качества жизни KOOS, определяли функцию 65 прооперированных КС.

Как было описано выше, при поступлении в стационар пациентами перед операцией заполнялась анкета, и было наглядно представлено состояние показателей активности и качества жизни перед эндопротезированием КС и ТБС. Общий нормализованный показатель шкалы KOOS (уровень N) у всех пациентов с гемофилическим артрозом до операции составлял в среднем 21,3%, что указывает на низкий уровень качества жизни пациентов (LQ=18,0%) с патологией КС к моменту операции.

В таблице 23 отражена динамика общего нормализованного показателя до и после операции – эндопротезирования КС через 3, 6 и 12 месяцев и 2 года.

Таблица 23

Динамика общего нормализованного показателя до и после эндопротезирования КС пациентов с гемофилическим артрозом

№	Признак	max баллы	Нормализация (%)					
			в норме	до ЭП	в срок через			
					3 мес	6 мес	12 мес	2 года
1	Боль (P)	36	100	29,4	37,1	45,7	64,5	93,8
2	Симптомы (S)	28	100	20,1	23,5	52,4	65,1	90,5
3	Ежедневная активность (A)	68	100	17,8	29,8	45,8	71,8	81,1
4	Спортивная активность (SP)	0	0	0	0	0	0	0
5	Качество жизни (LQ)	16	100	18	59,9	73,4	85,4	89,7
6	Общий нормализованный показатель (N)	148%	100	21,3	37,5	54,3	71,7	88,7

Как видно из таблицы 23, после эндопротезирования отмечена положительная динамика всех признаков – уменьшение интенсивности болей (P) к концу года ($n=64,5\%$), к концу 2 года до $93,8\%$.

Отмечено постепенное уменьшение симптомов (S) – отека в области КС, нарушений сгибания или разгибания коленного сустава к 12 месяцам – коэффициент нормализации, в процентах, достиг до $65,1\%$, через 2 года до $90,5\%$.

Повышение ежедневной активности (A) четко видно уже через 3 месяца после эндопротезирования у всех пациентов, а к концу года составило $71,8\%$, через 2 года $81,1\%$. Спортивная активность (SP) не учитывалась.

Таким образом, в результате улучшений вышеописанных признаков (P, S, A) повысилось качество жизни (LQ) пациентов, зависящее от состояния КС и если LQ до операции составляло 18% , то к концу года после эндопротезирования повысилось до $85,4\%$, а через 2 года - до $89,7\%$.

Применение графического профиля для отображения результатов использования KOOS у одного и того же пациента до и после операции, а также при обследовании в отдаленном периоде, дает возможность наглядно представить динамику изменения показателей активности и качества жизни.

Общий нормализованный показатель (N) у пациентов до операции составлял $21,3\%$, к концу 1 года после эндопротезирования КС составлял $71,7\%$, к концу 2 года соответствовал $88,7\%$.

На рисунке 46 показаны изменения качества жизни LQ пациентов до и после операции эндопротезирования КС в разные сроки после операции в течение 1 года и через 2 года. Качество жизни у пациентов с гемофилией до операции было очень низким, LQ составлял 18% , в течение года прослеживалась положительная динамика в виде повышения качества жизни, показатель качества жизни (LQ) пациентов после эндопротезирования КС повысился почти в 5 раз: через 12 месяцев составил $85,4\%$, к концу 2 года - $89,7\%$.

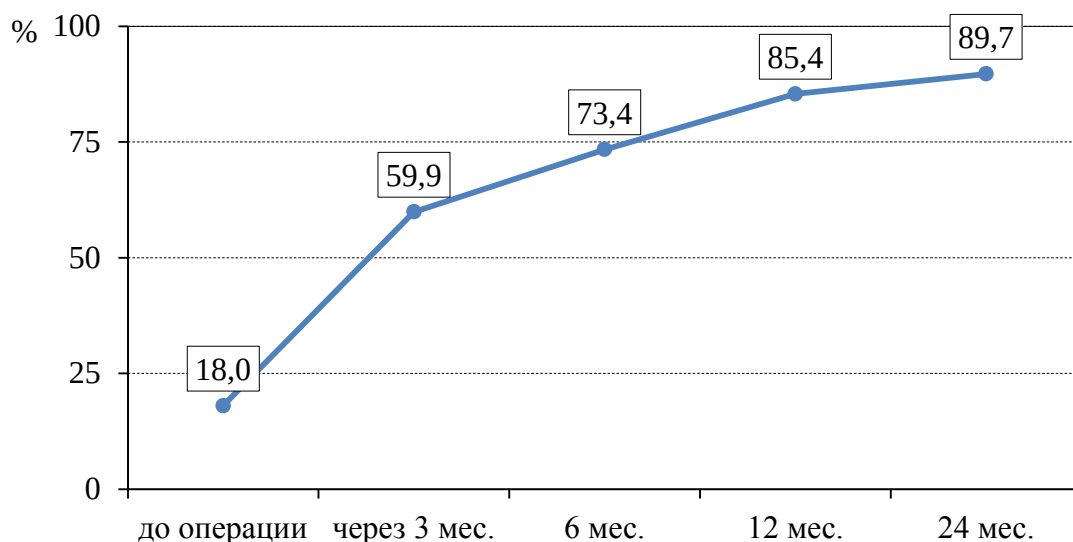


Рисунок 46. Динамика показателя качества жизни (LQ) у пациентов с гемофилией после эндопротезирования КС в течение 2 лет

При динамическом наблюдении в результате эндопротезирования 65 КС получены 12 (18,5%) отличных результатов, 35 (53,8%) хороших и 15 (23,1%) удовлетворительных результатов через 2 года.

Неудовлетворительные результаты в виде нестабильности компонентов эндопротеза были у 3 пациентов, что составило 4,6% от числа прооперированных КС (рисунок 47). Причиной нестабильности эндопротеза в 1 случае явилось развитие гнойного перипротезита (в анамнезе перенесен острый артрит), в 2 случаях - перипротезный перелом от падения с небольшой высоты.

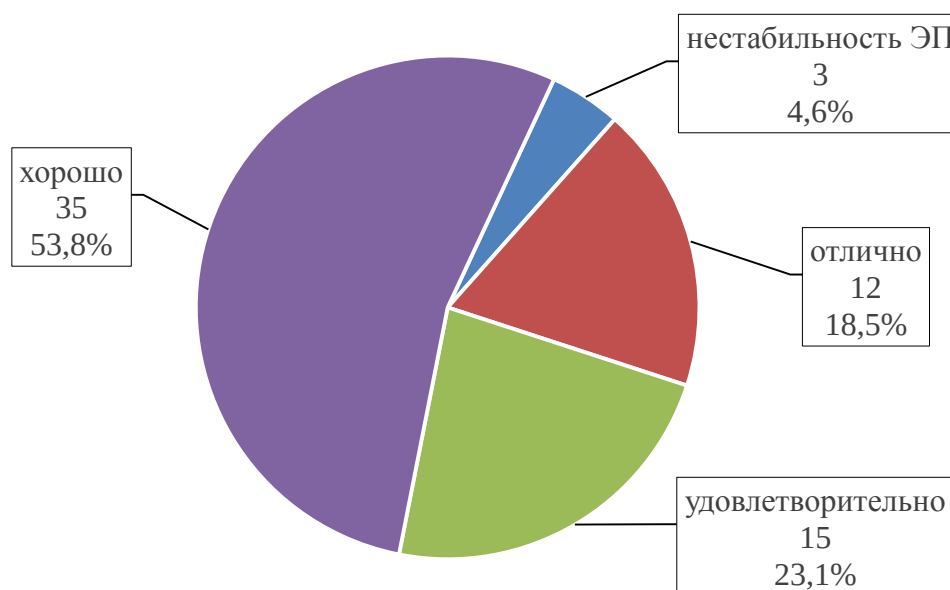


Рисунок 47. Функциональные результаты эндопротезирования больных с гемофилическим артрозом КС

Таким образом, применение шкалы KOOS с графическим отображением состояния КС до и после операции, а также обследование в отдаленном периоде дали возможность наглядно представить положительную динамику изменения показателей активности и качества жизни LQ пациентов после эндопротезирования КС (18,0% vs 89,7%).

5.1.2. Результаты анкетирования пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава по шкале Харриса

Оценка исходов эндопротезирования ТБС и качества жизни у пациентов с ГА проводилась по оценочной шкале Харриса до операции, через 3, 6, 12 месяцев и 2 года после операции. Оценивались признаки: активность больного, способность к ходьбе по прямой местности, по лестнице, способность сидеть на стуле и подниматься с него. Суммарная оценка позволила судить о функции ТБС и результате лечения. Результаты оценивались по 100-балльной шкале: отличный результат – 90-100 баллов, хороший – 80-89 баллов, удовлетворительный – 70-79 баллов, ниже 70 баллов – неудовлетворительный результат; итоги анкетирования больных с ГА по опроснику Харриса отражены в таблице 24.

Таблица 24

Оценка функции тазобедренного сустава по Харрису у больных с 3-4 стадией ГА
до эндопротезирования

Критерии		max баллы	до операции	через 3 мес	через 6 мес	через 1 год	через 2 года	%
1) Интенсивность боли		44	9,2	21,2	29,1	30,4	33,1	75,2
2) Ежедневная активность:		47	9,5	26,1	32,2	39,8	41,3	87,8
	Хромота	11	2,5	5	7,4	8,7	8,8	
	Дополнительная опора	11	1,3	6,3	6,5	9,2	9,3	
	Ходьба на расстоянии	11	2	5,9	6,3	9,5	10,1	
	Одевание обуви и носков	4	2	3	3,5	3,8	3,8	
	Способность сидеть	4	1,4	2,8	4,1	4,5	4,7	
	Общественный транспорт	2	0,2	0,5	0,7	0,9	0,9	
	Подъем по лестнице	4	0,1	2,6	3,7	3,2	3,7	
3) Деформация сустава и контрактура:		12	5,0	6,5	8,6	9,4	10,3	85,8
	Фиксированное приведение	3	1	1,2	1,6	2,3	2,5	
	Фиксированная ротация	3	1,5	2	2,4	2,5	2,7	
	Сгибательная контрактура	3	1	1,4	2,1	2,5	2,6	
	Изменение длины конечностей	3	1,5	1,9	2,5	2,1	2,5	
4) Объем движений в суставе:		5	2,1	2,8	3,4	3,5	3,8	76,0
	Сгибание	1	0,5	0,6	0,7	0,9	0,8	
	Отведение	1	0,5	0,7	0,8	0,8	0,8	
	Приведение	1	0,5	0,6	0,7	0,9	0,9	
	Наружная ротация	1	0,4	0,6	0,7	0,7	0,7	
	Внутренняя ротация	1	0,2	0,3	0,5	0,5	0,6	
Суммарная оценка		100	25,8	56,6	73,3	84,1	88,5	88,5

По итогам анализа анкеты Харриса – отличные результаты (91,2 баллов) получены в 2 случаях (22,2%), хорошие – в 5 случаях (55,6%), в 2 случаях суммарная оценка 75,1 баллов указывала на удовлетворительный результат (22,2%). Неудовлетворительных исходов не было (рисунок 48).

Средняя суммарная оценка обследованных и прооперированных пациентов с 3-4 стадией ГА составила 88,5 баллов из 100 баллов, что соответствует хорошим результатам исхода эндопротезирования ТБС через 2 года (25,8% vs 88,5%).

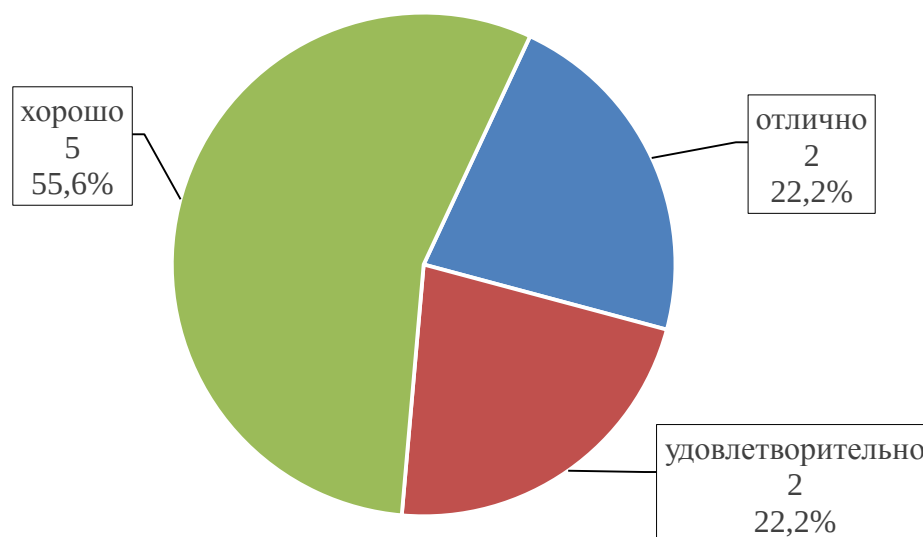


Рисунок 48. Функциональные результаты эндопротезирования больных с гемофилическим артрозом ТБС

Неудовлетворительных исходов не было. Суммарный балл функционального состояния через 2 года после операции повысился от исходного в 3,5 раза и составил 91,2 балла, что указывает на повышение качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом ТБС после эндопротезирования в отдаленном периоде на 65,4%.

5.1.3. Электронеуромиография при гемофилическом артрозе суставов

О наличии грубого нарушения статико-локомоторной функции конечности при гемофилии свидетельствуют данные, полученные при помощи электронеуромиографического исследования.

В таблице 25 показано изучение нервно-мышечной группы и динамика восстановления суммарной биоэлектрической активности (БЭА) поврежденных сегментов у пациентов после эндопротезирования КС.

Для сравнения исследовали противоположный КС, где нет признаков артроза (всего 20 пациентов). ЭНМГ проводили на 3-5 сутки после эндопротезирования в стационаре до начала реабилитационных мероприятий, затем через 3, 6 месяцев проведения реабилитации при амбулаторном осмотре.

Таблица 25

Динамика восстановления суммарной биоэлектрической активности мышц пораженного сегмента у пациентов с гемофилическим артрозом

Сегмент	Мышцы	Сроки исследования суммарной БЭА после ЭП (mV/s), $\bar{X} \pm m$, 95% ДИ					
		3-5 сутки		через 3 мес		через 6 мес	
		прооперированный сустав	противоположный сустав	прооперированный сустав	противоположный сустав	прооперированный сустав	противоположный сустав
Бедро	Ошибка!	310,9 $\pm$ 1,0* 308,9-312,9	654,2 $\pm$ 0,3 653,6-654,8	558,2 $\pm$ 1,3* 555,7-560,7	666,1 $\pm$ 0,8 664,6-667,6	659,3 $\pm$ 0,2* 658,9-659,7	654,8 $\pm$ 0,4 654,1-655,5
	двуглавая	216,8 $\pm$ 7,1* 202,9-230,7	586,5 $\pm$ 1,0 584,6-588,4	421,3 $\pm$ 0,7* 419,9-422,7	578,6 $\pm$ 0,6 577,4-579,8	543,0 $\pm$ 0,3* 542,4-543,6	574,5 $\pm$ 0,5 573,5-575,5
Голень	передняя большеберцовая	121,6 $\pm$ 1,1* 119,5-123,7	338,5 $\pm$ 0,5 337,4-339,6	311,4 $\pm$ 0,5* 310,4-312,4	359,6 $\pm$ 0,9 357,8-361,4	376,1 $\pm$ 0,5* 375,2-377,0	367,2 $\pm$ 0,6 366,1-368,3
	икроножная	371,4 $\pm$ 1,7* 368,1-374,7	716,4 $\pm$ 0,6 714,2-716,6	615,3 $\pm$ 5,4* 604,7-625,9	732,4 $\pm$ 0,3 731,8-733,0	701,3 $\pm$ 1,8* 697,8-704,8	728,7 $\pm$ 0,4 728,0-729,4

Как показано в таблице 25, среди обследованных 20 пациентов после эндопротезирования до начала реабилитационных мероприятий на 3-5 сутки почти во всех нервно-мышечных комплексах отмечались снижения амплитуды, частоты биоэлектрической активности, которые привели к низкой суммарной БЭА.

Через 3 месяца амбулаторного лечения и проведенного комплекса реабилитационных мероприятий в динамике на электромиограммах отмечался прирост суммарной биоэлектрической активности, который был больше в четырехглавой мышце бедра почти в 1,5 раза, двуглавой мышце – в 2 раза, в передней большеберцовой мышце голени – в 2,5 раза, в икроножной – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Форма электромиограмм у больных визуально хорошо прослеживалась, по анализу можно судить о том, что проведенный комплекс ранней реабилитации и четкие рекомендации в зависимости от типа, характера и вида оперативного вмешательства благотворно влияли на восстановление биоэлектрических показателей мышц пораженного сегмента. Динамический прирост суммарной БЭА от 1,5 до 2,5 раз свидетельствует о физиологической адекватности и целесообразности раннего (со второго дня после операции) восстановительного лечения.

Наиболее интенсивный рост электромиографических показателей происходил при переходе пациентов на полную опорную нагрузку без средств дополнительной опоры либо при переходе на свободно активный режим движений в суставах верхней конечности. К 6 месяцам наблюдения форма электромиограмм у больных имела четкие амплитуды, суммарные БЭА почти во всех мышцах восстановлены и соответствовали клиническому течению, то есть во всех случаях функция конечности была сохранена ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное комплексное лечение с включением реабилитационных мероприятий оказало благоприятный эффект в восстановлении нервно-мышечной функции конечности, который четко прослеживался при проведении ЭНМГ оперированной конечности.

5.2. Сравнительная оценка исходных значений остеоденситометрии осевого и периферического скелета и результатов оперативного лечения через 2 года

Эндопротезирование КС. Как было указано, при динамическом наблюдении 65 больных с гемофилическим остеоартрозом в результате эндопротезирования 65 КС через 2 года получены: у 12 (18,5%) пациентов функциональные результаты оценены как отличные, у 35 (53,8%) пациентов – хорошие и у 15 (23,1%) пациентов – удовлетворительные результаты, неудовлетворительные результаты – у 3 пациентов (4,6%).

Была проведен анализ полученных лечебно-диагностических данных для выявления влияния исходных значений МПКТ осевого скелета, BQI пяточной кости (таблица 25), и МПКТ вокруг эндопротеза КС (таблица 26) у прооперированных больных с гемофилическим артрозом на исход операции (на функциональный результат по результатам опросника KOOS).

Таблица 26

Сравнительная оценка исходных значений МПКТ L1-L4, ПОБК, BQI пяточной кости при ГА с различным функциональным результатом по KOOS

Зоны измерения	Результат, М±m, 95% ДИ			
	Отличный n=12	Хороший n=35	Удовлетвори- тельный n=15	Неудовлетво- рительный n=3
L1-L4 МПКТ (г/см ²)	0,58±0,01* 0,56-0,60	0,22±0,04* 0,17-0,31	-1,00±0,01* -1,03--0,97	-1,65±0,08* -1,81--1,48
Т-критерий, SD	-1,62±0,04* -1,70--1,54	-1,94±0,04* -2,02--1,86	-2,93±0,05* -3,02--2,84	-3,57±0,17* -3,90--3,24
ПОБК МПКТ (г/см ²)	1,14±0,04* 1,07-1,21	0,83±0,002* 0,83-0,84	-1,21±0,01* -1,23--1,19	-1,25±0,15* -1,54--0,95
Т-критерий, SD	1,01±0,05* 0,92-1,10	-1,51±0,03 -1,57--1,45	-2,18±0,16* -2,50--1,86	-2,24±0,18* -2,59--1,90
BQI пяточной кости, %	43,40±0,14 43,12-43,68	36,5±0,03 36,44-36,56	29,72±0,04 29,72-29,88	25,10±0,10* 24,91-25,29
Т-критерий, SD	-1,52±0,20 -1,90--1,14	-2,79±0,02 -2,84--2,74	-3,74±0,04 -3,82--3,66	-3,86±0,12* -4,10--3,62

Сравнительная оценка исходных значений МПКТ перипротезной области КС при
ГА с различным функциональным результатом по KOOS

Зоны измерения	Результат, М±m, 95% ДИ			
	Отличный n=12	Хороший n=35	Удовлетворительный n=15	Неудовлетворительный n=3
МПКТ ROI-1, г/см ²	1,012±0,034* 0,945-1,079	0,451±0,018* 0,416-0,486	-0,317±0,002* -0,320--0,314	-0,334±0,015 -0,363--0,305
МПКТ ROI-2, г/см ²	1,645±0,062* 1,524-1,766	0,247±0,014* 0,220-0,274	-0,119±0,027* -0,171--0,067	-0,210±0,081* -0,368--0,052
МПКТ ROI-3, г/см ²	0,454±0,031* 0,393-0,515	-0,124±0,019* -0,162--0,086	-2,745±0,091* -2,924--2,566	-3,421±0,151* -3,718--3,124
МПКТ ROI-4, г/см ²	0,124±0,040* 0,045-0,203	-0,954±0,022 -0,997--0,911	-1,424±0,031* -1,485--1,363	-1,874±0,142* -2,153--1,595
МПКТ ROI-5, г/см ²	1,784±0,032* 1,721-1,847	1,112±0,017* 1,079-1,145	0,451±0,007* 0,437-0,465	0,401±0,072* 0,260-0,542

Как видно из таблиц 26 и 27:

- отличные результаты были преимущественно у пациентов с исходными значениями плотности костной ткани, соответствующими границе нормы и остеопении, в анамнезе у этих пациентов гемартрозы начались позже - к 15-20 годам;

- хорошие результаты были у пациентов с исходными значениями МПКТ, соответствующие остеопении (Т-критерий в пределах -1 SD-(-2,0) SD), в анамнезе гемартроз был в течение 10 лет;

- удовлетворительный результат – исходные данные МПКТ были в пределах -2 SD и ниже, при этом гемартрозы у этих больных с детства, чаще имело место двухстороннее поражение и сочетание с суставным поражением других локализаций (плечевой, голеностопный суставы и др.).

У 3 пациентов с гемофилией А, получивших нестабильность ЭП, отмечено, что исходно низкие значения как при ДЭРА осевого скелета и при УЗ-остеометрии пяточной кости, так и при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – явились грозной причиной, приведшей к нестабильности компонентов эндопротеза. В одном случае произошло расшатывание тиббиального компонента,

который буквально провалился в «опустошенную» костную ткань (формирование дефицита кости), затем осевая нагрузка привела к формированию благоприятной среды для обострения хронического процесса (в анамнезе 2 года назад пациент перенес острый артрит, бурсит), что привело к развитию гнойного перипротезита.

В 2 случаях при незначительной травме произошел перипротезный перелом (падение с высоты, не превышающей свой рост). В результате проведены операции по удалению тиббиального отдела, в последующем – феморального компонента эндопротеза, с заменой на модульные эндопротезы.

На рисунке 49 представлено графическое изображение показателей МПКТ позвоночника, ПОБК – это исходные данные, полученные при поступлении на операцию.

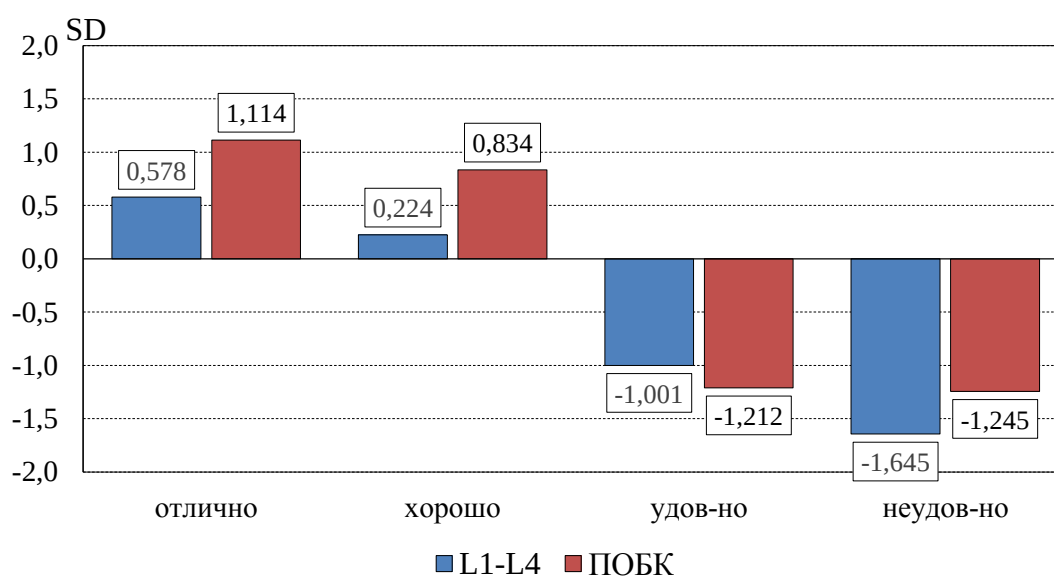


Рисунок 49. Влияние исходных данных МПКТ позвоночника и ПОБК на результаты эндопротезирования через 2 года

Как видно из графика, у 14 пациентов с ГА отличные результаты получены за счет уровня МПКТ L1-L4 в пределах $0,578 \pm 0,009$ г/см², а данные МПКТ ПОБК соответствовали в среднем $1,144 \pm 0,034$ см².

На рисунке 50 представлен график показателей МПКТ КС по ортопедической программе. Так, у пациентов с ГА получены отличные

результаты за счет уровня МПКТ во всех 5 ROI зонах кости вокруг эндопротеза выше $0,100 \text{ г/см}^2$.

Среди пациентов с удовлетворительным результатом исходные показатели МПКТ во всех зонах ниже $0,5$ и соответствуют выраженному остеопорозу.

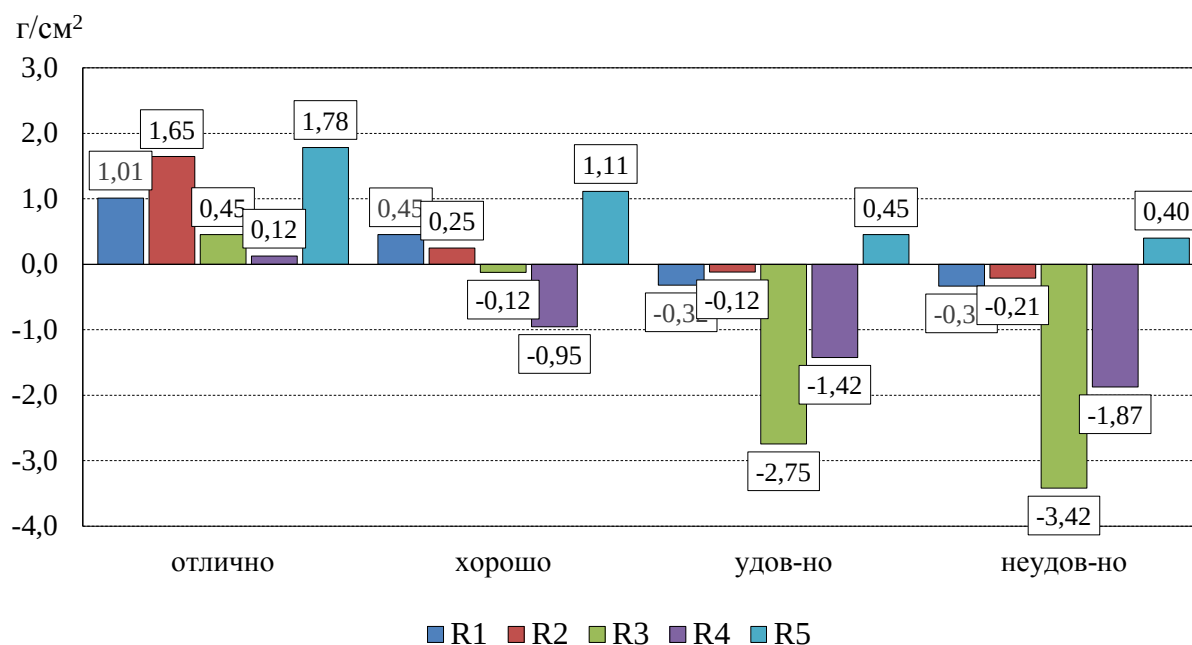


Рисунок 50. Влияние исходных данных МПКТ костной ткани вокруг эндопротеза КС на результаты лечения через 2 года

Исходный уровень BQI пяточной кости также повлиял на результаты операции – уровень его на начало операции составлял в среднем 43,4% у пациентов с отличным результатом (рисунок 50).

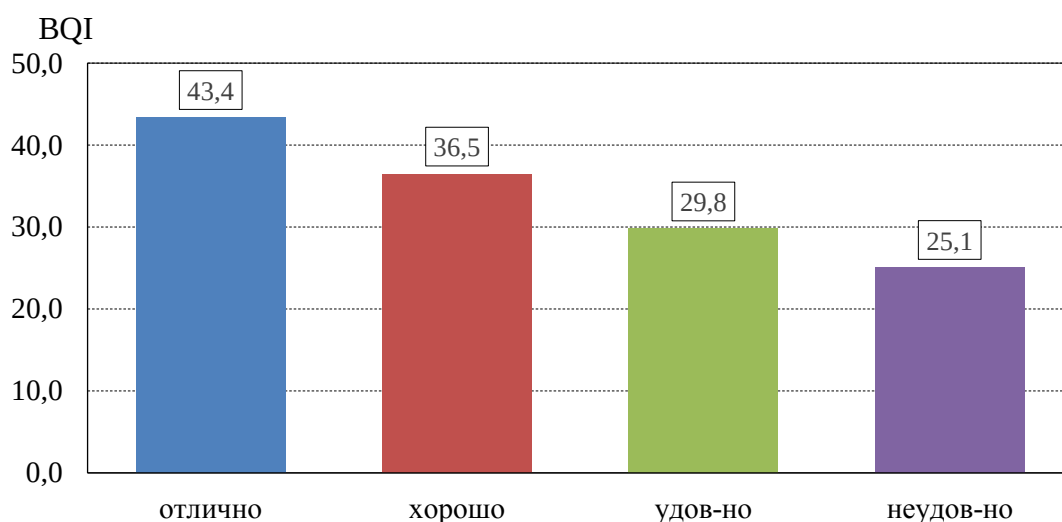


Рисунок 51. Влияние исходных данных BQI пяточной кости на результаты эндопротезирования через 2 года

Таким образом, нами выявлена взаимосвязь между исходным состоянием данных остеоденситометрии (МПКТ вокруг протеза КС, МПКТ позвоночника, МПКТ ПОБК, УЗО пяточной кости) и функциональным результатом через 2 года после операции. При высоких исходных показателях уровня минерализации костной ткани результаты операции ЭП отличные и хорошие. Чем ниже исходные показатели остеоденситометрии, тем хуже функциональный результат, определяемый по шкале KOOS, и выше риск получения неудовлетворительных результатов – нестабильности ЭП.

При подсчете отношения шансов (OR) возникновения нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическим артрозом КС выявлены предикторы и степень риска.

Так, установлено, что у пациентов с гемофилическим артрозом КС важными предикторами нестабильности эндопротеза являются:

а) при УЗО – ухудшение прочностных характеристик кости и снижение BQI на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности ЭП – в 35 раз (OR=34,8; 95% ДИ=1,16-54,41; $p<0,05$);

б) при ДЭРА позвоночника – снижение МПКТ на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития в 28 раз (OR=28,2; 95% ДИ 6,41-47,3; $p<0,05$);

в) при ДЭРА КС – снижение минеральной плотности перипротезной костной ткани в зоне ROI-3 и ROI-4 до $-1,633$ г/см² и $-2,741$ г/см², что повышает риск развития нестабильности в 45 раз ($OR=44,7$; 95% ДИ=13,41-68,12; $p<0,05$).

В течение 2 лет отмечена положительная динамика общего нормализованного показателя шкалы KOOS (уровень N 21,3% vs 88,7%), что свидетельствует о повышении качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом КС после эндопротезирования (18% vs 89,7%).

Проведен сравнительный анализ между показателями шкалы KOOS и данными остеоденситометрии (ДЭРА перипротезной костной ткани КС, ДЭРА позвоночника, ДЭРА ПОБК, УЗО пяточной кости) при динамическом наблюдении за пациентами с гемофилией после ЭП в течение 2 лет.

Установлено, что связь между показателями общего нормализованного показателя (N , x_k) по шкале KOOS и МПКТ в зонах ROI-3 (y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – весьма высокая: коэффициент корреляции $r=+0,921\pm 0,05$ (рисунок 52).

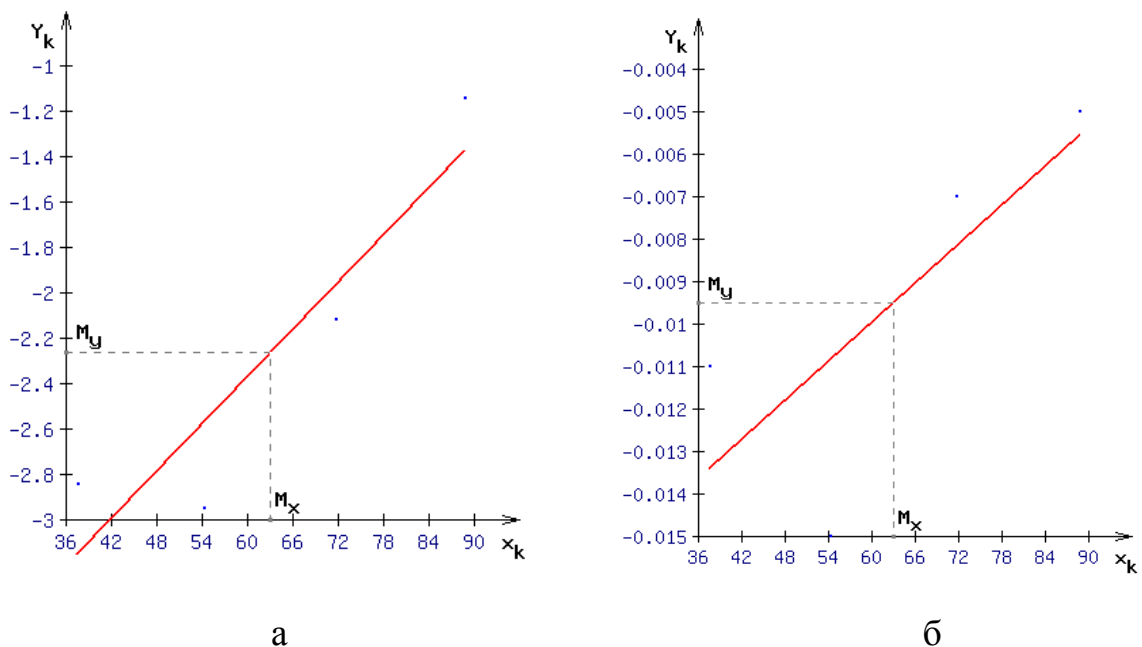


Рисунок 52. Линия регрессии связи между показателями МПКТ в зонах ROI-3 (а) ROI-4 (б) при ДЭРА и общего нормализованного показателя (N) по шкале KOOS

Выявлена связь между показателями общего нормализованного показателя (N, x_k) по шкале KOOS и МПКТ в зоне ROI-4 (y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – прямая, высокая: коэффициент корреляции $r=+0,761\pm 0,08$ (рисунок 52).

Установлено, что связь между показателями общего нормализованного показателя (N, x_k) по шкале KOOS и МПКТ в зонах ROI-5 (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – прямая, весьма высокая: коэффициент корреляции $r=+0,915\pm 0,05$ (рисунок 53).

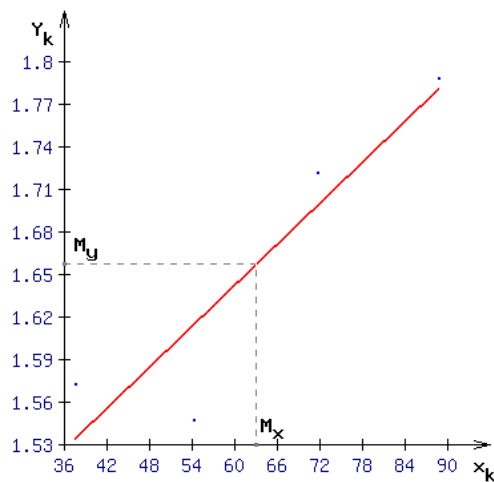


Рисунок 53. Линия регрессии связи между показателями МПКТ в зонах ROI-5 при ДЭРА и общего нормализованного показателя (N) по шкале KOOS

Выявлена связь между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и МПКТ L1-L4 (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,976\pm 0,01$ (рисунок 54).

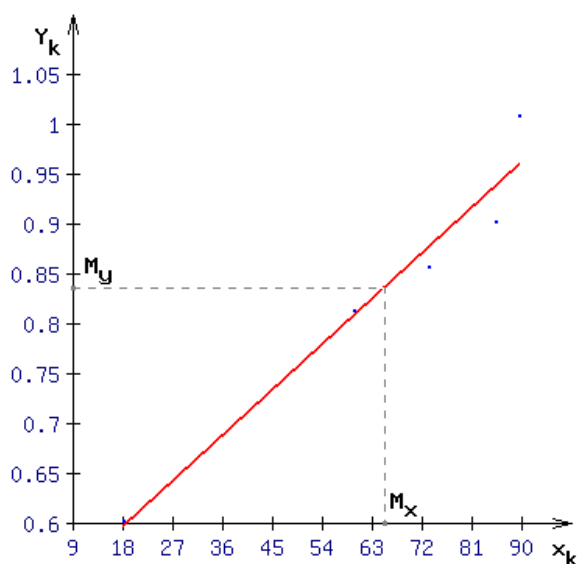


Рисунок 54. Линия регрессии связи между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и МПКТ L1-L4 (y_k) при ДЭРА

Выявлена связь между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и МПКТ ПОБК(y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,806 \pm 0,10$ (рисунок 55).

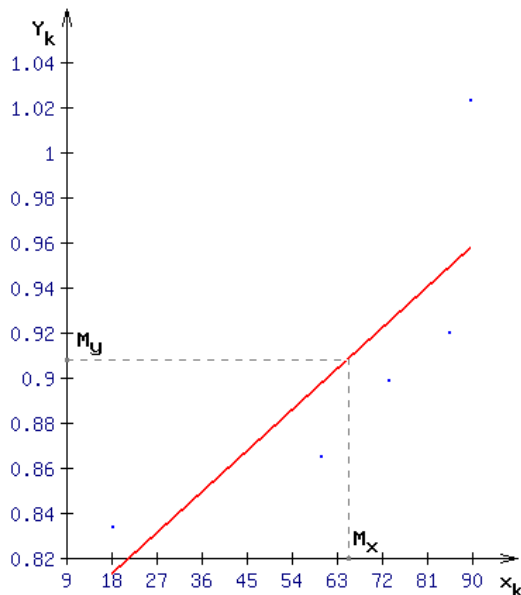


Рисунок 55. Линия регрессии связи между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и МПКТ ПОБК (y_k) при ДЭРА

Выявлена связь между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и BQI (y_k) при УЗО пяточной кости – прямая, теснота связи по шкале

Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,797\pm0,10$ (рисунок 56).

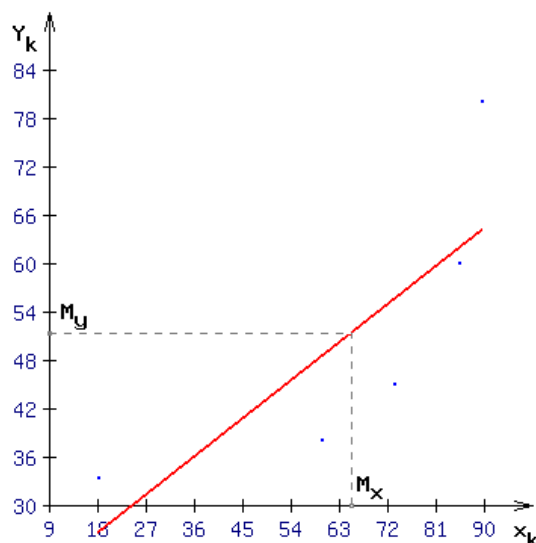


Рисунок 56. Линия регрессии связи между показателями качества жизни (LQ, x_k) по шкале KOOS и BQI (y_k) пяточной кости

Данные операционных характеристик подтверждают улучшение качества жизни пациентов после эндопротезирования высокой корреляционной связью показателей шкалы KOOS и данных остеоденситометрии в течение 2 лет после операции.

Также был проведен корреляционный анализ динамики показателей УЗО пяточной кости и ДЭРА поясничного отдела позвоночника, ДЭРА ПОБК и ДЭРА перипротезной костной ткани КС у больных гемофилией в течение 2 лет.

Выявлена связь между показателями BQI (x_k) при УЗО пяточной кости и МПКТ L1-L4 (y_k) по ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,872\pm0,06$ (рисунок 57).

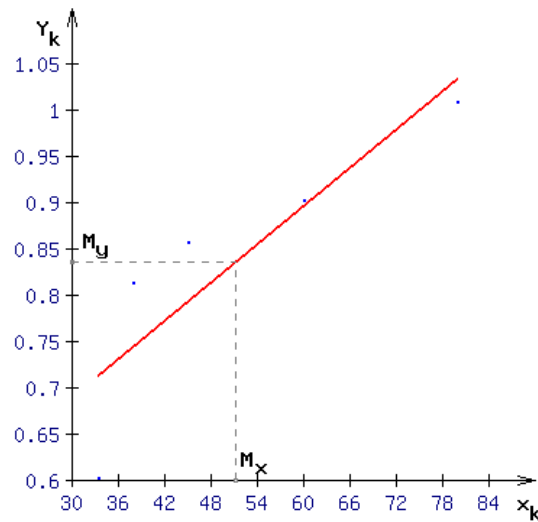


Рисунок 57. Линия регрессии связи между показателями BQI (x_k) при УЗО пяточной кости и L1-L4 (y_k) при ДЭРА

Выявлена связь между показателями BQI (LQ, x_k) при УЗО пяточной кости и МПКТ ПОБК (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая : коэффициент корреляции $r=+0,981\pm0,10$ (рисунок 58).

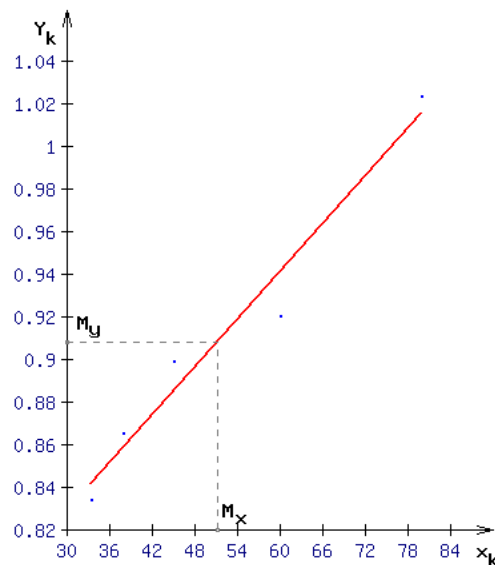


Рисунок 58. Линия регрессии связи между показателями BQI (x_k) при УЗО пяточной кости и МПКТ ПОБК (y_k) при ДЭРА

Выявлена связь между показателями BQI (LQ, x_k) при УЗО пяточной кости и ROI-3(y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,888\pm0,06$ (рисунок 59).

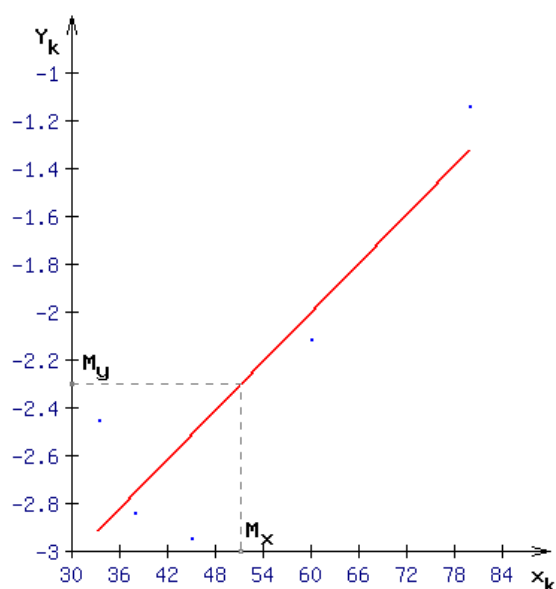


Рисунок 59. Линия регрессии связи между показателями BQI (x_k) при УЗО пяточной кости и ROI-3 (y_k) при ДЭРА

Выявлена связь между показателями BQI (LQ, x_k) при УЗО пяточной кости и ROI-4 (y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,776\pm 0,08$ (рисунок 60).

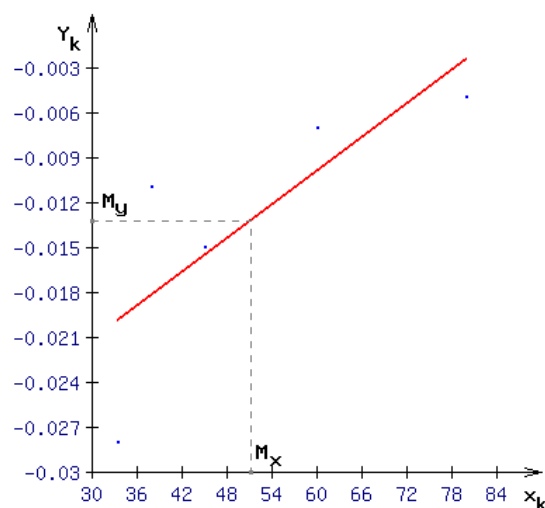


Рисунок 60. Линия регрессии связи между показателями BQI (LQ, x_k) при УЗО пяточной кости и ROI-4 (y_k) при ДЭРА

Данные операционных характеристик подтверждают взаимосвязь динамических изменений показателей УЗО пяточной кости у больных гемофилией с динамическими изменениями показателей ДЭРА позвоночника,

ПОБК и ДЭРА перипротезной костной ткани коленного сустава, что указывает на использование УЗО как метод мониторинга за динамикой уровня минерализации в послеоперационном периоде, метод удобен, прост в исполнении, не несет лучевую нагрузку.

Таким образом, подводя итог вышеизложенных данных, нами выявлено влияние исходного уровня МПКТ осевого и периферического скелета на результаты эндопротезирования через 2 года после эндопротезирования КС у больных гемофилией (по шкале KOOS):

а) отличный функциональный результат получен у 18,5% пациентов, с исходными показателями минеральной костной ткани соответствующими границе приближенной к нормы и остеопении;

б) хорошие результаты были у 53,8% пациентов с исходными значениями МПКТ, соответствующие остеопении (Т-критерий в пределах -1 SD – $(-2,0)\text{ SD}$);

в) удовлетворительный результат у 23,1%, исходные данные МПКТ были в пределах -2 SD и ниже, при этом гемартрозы в анамнезе у больных с детства;

г) неудовлетворительный результат у 4,6% пациентов, исходные показатели минерализации очень низкие, в результате чего возникла нестабильность эндопротеза. Эти данные подтверждены операционными характеристиками при статистическом анализе материала.

Эндопротезирование ТБС. При анализе результатов операций 9 пациентов с гемофилическим артрозом ТБС по результатам шкалы Харриса отрицательных результатов не было, получены отличные (22,2%), хорошие (55,6%) и удовлетворительные (22,2%) результаты, средний балл функционального состояния сустава после операции через 2 года 88,5%. Было отмечено: уменьшение болевого синдрома на 75,2%, повышение активности пациента – до 87,8%, уменьшение контрактуры и деформации в области сустава до 85,8%, улучшение объема движений в суставе до 76,0%. При этом средние исходные значения МПКТ позвоночника у пациентов с эндопротезированием ТБС составляли $0,614 \pm 0,102\text{ г/см}^2$ (Т-критерий соответствовал $-1,74 \pm 0,01\text{ SD}$), что соответствовало остеопении.

Средний балл функционального состояния ТБС до операции составил 25,8%, через 2 года повысился почти в 3,5 раза, что свидетельствует о хорошем исходе операции и повышении уровня качества жизни пациента на 62,7% от исходного.

Выявлена связь между показателями функциональности ТБС по Харрису (x_k) и МПКТ L1-L4 (y_k) – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,840\pm 0,08$ (рисунок 61).

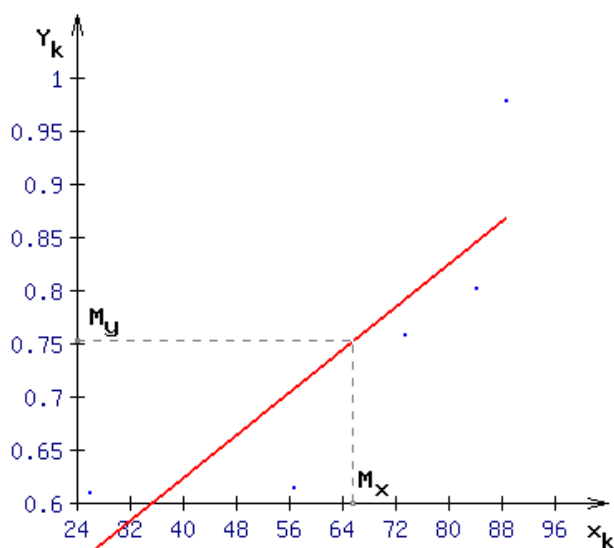


Рисунок 61. Линия регрессии связи между показателями функциональности ТБС по Харрису (x_k) и МПКТ L1-L4 (y_k)

Так, после эндопротезирования ТБС получены отличные (22,2%), хорошие (55,6%), удовлетворительные (22,2%) функциональные результаты и выявлена высокая корреляционная связь между динамикой МПКТ L1-L4 и среднего балла функционального состояния ТБС ($r=+0,840\pm 0,08$), указывающая на повышение качества жизни пациентов с ГА по шкале Харриса через 2 года после эндопротезирования.

Анализ исходов эндопротезирования ТБС доказал зависимость результатов операции от стадии процесса и исходного уровня минерализации костей.

Резюме. В результате проведенного сравнительного анализа исходных значений остеоденситометрии осевого и периферического скелета и результатов эндопротезирования КС и ТБС через 2 года выявлена высокая и тесная корреляционная связь: чем выше исходные значения МПКТ перипротезной кости

КС и ТБС, МПКТ позвоночника, ПОБК, BQI пяточной кости, тем лучше функциональный результат и выше качество жизни пациентов с гемофилией после операции эндопротезирования:

а) коленного сустава - получен отличный функциональный результат - 18,5% пациентов, у которых исходно: МПКТ L1-L4= $0,58 \pm 0,01$ г/см² и МПКТ ПОБК = $1,14 \pm 0,04$ г/см²; МПКТ ROI-3= $0,454 \pm 0,031$ г/см², МПКТ ROI-4= $0,124 \pm 0,040$ г/см²; BQI= $43,4 \pm 0,14\%$;

б) хороший результат у 53,8% пациентов: исходно показатели МПКТ на уровне L1-L4 позвонков были равны $0,22 \pm 0,04$ г/см²; МПКТ ПОБК равны $0,83 \pm 0,002$ г/см²; МПКТ ROI-3 равны $-0,124 \pm 0,019$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ROI-4 равны $-0,954 \pm 0,022$ г/см²; индекс жесткости кости BQI был равен $36,5 \pm 0,03\%$;

в) удовлетворительный результат у 23,1%: исходные значения на уровне МПКТ L1-L4 позвонков были равны $-1,00 \pm 0,01$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ПОБК равны $-1,21 \pm 0,01$ г/см², МПКТ на уровнях ROI-3 равно $-2,745 \pm 0,091$ ($p < 0,05$), МПКТ ROI-4 равно $-1,424 \pm 0,031$ ($p < 0,05$); индекс жесткости кости BQI равен $29,8 \pm 0,04\%$ ($p < 0,05$);

г) неудовлетворительный результат у 4,6% пациентов с нестабильностью эндопротеза, у которых исходно МПКТ на уровне L1-L4 позвонков была равна $-1,65 \pm 0,08$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ПОБК равна $-1,25 \pm 0,15$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ROI-3 равна $-3,421 \pm 0,151$ ($p < 0,05$), МПКТ ROI-4 равна $-1,874 \pm 0,142$ ($p < 0,05$); BQI= $25,1 \pm 0,10\%$ ($p < 0,05$);

д) при ЭП тазобедренного сустава - получены отличные (22,2%), хорошие (55,6%), удовлетворительные (22,2%) функциональные результаты.

Выявлены важные предикторы нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическим артрозом КС по данным методов остеоденситометрии – снижение Т-критерия на 1,0-2,5 SD при УЗО пяточной кости, ДЭРА позвоночника и ДЭРА КС повышает риск развития нестабильности ЭП КС (OR 34,8; 24,8; 44,7, $p < 0,05$).

Также при проведении КТД костной плотности суставных концов КС до операции ЭП при анализе КТ-денситомграмм высчитывался индекс

относительной плотности, отмечено, что снижение индекса относительной плотности (ИПотн) ROI-7 до 0,41 и ИП_{отн} ROI-8 до 0,19 – повышает риск развития нестабильности в 34 раза (ОР=34,2; 95% ДИ 13,1-115,7; $p<0,05$), таким образом, относится к грозным предикторам нестабильности ЭП.

В течение 2 лет отмечена положительная динамика общего нормализованного показателя шкалы KOOS (уровень N 21,3% vs 88,7%), что свидетельствует о повышении качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом КС после эндопротезирования (18% vs 89,7%).

Выявлена высокая корреляционная связь между динамикой данных остеоденситометрии и показателями шкалы KOOS и Харриса, указывающая на повышение качества жизни пациентов с ГА через 2 года после эндопротезирования КС и ТБС.

Полученные данные комплексного исследования минерализации костной ткани в различных отделах скелета позволяют предположить, что для прогнозирования отдаленных результатов эндопротезирования важное значение имеет измерение МПКТ вокруг компонентов эндопротеза при ДЭРА КС в раннем послеоперационном периоде из-за тесного контакта металла с костью. Выявленная высокая корреляционная связь между данными УЗО пяточной кости и ДЭРА поясничного отдела позвоночника, ДЭРА ПОБК и ДЭРА перипротезной костной ткани КС указывает, что УЗО может служить альтернативным методом контроля уровня минерализации кости после ЭП суставов в раннем и отдаленном периоде у больных гемофилией.

5.3. Пограничные для нестабильности эндопротеза при гемофилическом артрозе КС значения МПКТ методами ДЭРА позвоночника и костной ткани вокруг эндопротеза, УЗО пяточной кости

Как было сказано ранее, эндопротезирование суставов является одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения больных с различной патологией КС, позволяющим не только избавить пациентов от болей, но и значительно повысить качество их жизни [101, 156]. Но появилась новая проблема в ортопедии, названная стрессовым ремоделированием «Stress-

shielding», отражающая реакцию костной ткани на имплантат (эндопротез), которая заключается в усилении интенсивности резорбции костной ткани в раннем послеоперационном периоде [171].

Стабильность эндопротезов в значительной степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом. Костная ткань, прилежащая к эндопротезу, реагирует на него независимо от того, есть у больного ОП или нет. Изменение интенсивности процессов ремоделирования с одной стороны, направленного на увеличение массы кости для создания тесного контакта с эндопротезом, с другой – становится причиной развития асептической нестабильности, ведущей к повторным оперативным вмешательствам. Именно затянувшийся период резорбции кости, сопутствующие остеопения и ОП становятся причиной последующей нестабильности эндопротеза и ограничения срока функциональной жизни имплантата и сустава в целом [4, 171]. Внедрение в практику здравоохранения денситометрических приборов создает основу для скорейшего решения задач, связанных с ОП [162].

По литературным данным [126, 127, 128] до последнего времени факторами, определяющими «выживаемость» эндопротезов, считались дизайн и материалы, из которых они изготавливаются. Вместе с тем, как показали исследования последних лет, стабильность эндопротезов (или развитие асептической нестабильности) в значительной степени зависит от качества и плотности костной ткани, контактирующей с имплантатом. Для определения МПКТ, отражающей уровень активности синтетических и резорбтивных процессов, применяют количественные методы УЗ- и рентгеновской денситометрии. Результаты реэндопротезирования имеют гораздо более высокий процент осложнений, чем первичная процедура, необходимость в повторном вмешательстве после ревизионного реэндопротезирования возникает в срок до 5 лет в 20-56% случаев. В литературе в основном имеется множество данных об изменениях МПКТ перипротезной области при эндопротезировании ТБС [33, 126, 127]. Мало сведений об оценке МПКТ при эндопротезировании КС, практически нет данных о пограничных значениях МПКТ осевого и периферического скелета, ниже

которых риск развития нестабильности эндопротеза повышается, в том числе у жителей Казахстана.

Предложен способ определения пограничных остеоденситометрических значений методами ДЭРА позвоночника и костной ткани вокруг эндопротеза КС, УЗО пяточной кости, ниже которых повышен риск развития нестабильности его компонентов у пациентов с гемофилией (заявка на изобретение № 34985-2016, акт внедрения № 3, приложение 5, 9), результаты отражены в таблице 28.

Таблица 28

Пограничные для развития нестабильности эндопротеза КС
остеоденситометрические значения осевого и периферического скелета у
пациентов с ГА

Метод	ДЭРА МПКТ, г/см ²			КТ-денситометрия, HU		УЗО, %
Область исследования	L1-L4	ROI-3	ROI-4	ROI-7	ROI-8	BQI
Пограничные значения,	0,642	0,047	0,005	+102,7	+94,3	45,1%
Т критерий	-1,35 SD	–	–	–	–	-1,78SD

Как видно из таблицы 28, выявлены пограничные значения МПКТ позвоночника у пациентов с гемофилическим артрозом КС, 0,642 г/см² и Т-критерий -1,35 SD, ниже которых риск развития нестабильности эндопротеза КС повышен. Определены пограничные значения МПКТ перипротезной костной ткани при ДЭРА КС в зонах ROI-3 и ROI-4, равные 1,021 г/см² и 1,005 г/см² соответственно. При расчете точности диагностического теста – пограничных значений плотности костной ткани – этому уровню соответствовали ДЧ 91,7%, диагностическая специфичность 44,6%, ПЦПР – 39,7%, ПЦОР – 87,9%.

Таким образом, пограничные для развития нестабильности эндопротеза КС при гемофилическом артрозе значения МПКТ, соответствующие при ДЭРА L1-L4 0,642 г/см² (Т-критерий -1,35 SD); при ДЭРА КС в ROI-3 и ROI-4 соответственно 0,047 г/см² и 0,005 г/см²; при КТ-денситометрии ROI-7, равное +102,7 HU, ROI-8 равное +94,3 HU, а так же значения BQI пяточной кости 45,1% (Т-критерий -1,78 SD) (с ДЧ 91,7%, и высокой ПЦОР 87,9%) – служат для профилактики и лечения

ОП и уменьшения процессов «стрессового ремоделирования» в перипротезной костной ткани, проведения своевременной фармакологической коррекции при исходно низких показателях минерализации кости в области эндопротеза КС, и, таким образом, для предупреждения миграции и нестабильности его компонентов

5.4. Сравнительная характеристика динамики МПКТ у пациентов гемофилическим артрозом с фармакологическим лечением и без коррекции остеопенического синдрома по данным рентгеновской денситометрии

Результаты оперативного лечения при эндопротезировании КС на фоне остеопороза, по литературным данным, остаются неудовлетворительными [22, 23, 24, 89, 125, 126]. Нами доказано, что одной из причин снижения эффективности операции эндопротезирования суставов у больных гемофилией является нестабильность эндопротеза, возникшая на фоне исходно низких прочностных характеристик перипротезной костной ткани. Это послужило подсчету пороговых значений, ниже которых риск развития нестабильности ЭП у пациентов с ГА снижается.

Если перед хирургическим вмешательством исходные значения МПКТ у больных гемофилией ниже выявленных пороговых значений, то необходима своевременная и комплексная фармакологическая коррекция остеопороза, направленная на укрепление кости вокруг протеза, и, таким образом, предотвращение возникновения нестабильности эндопротеза.

Первой линией в лечении остеопороза является применение кальция и витамина D, поскольку дефицит последнего является причиной возрастного снижения МПКТ. Известно, что витамин D является естественным эндогенным регулятором абсорбции кальция и фосфора в кишечнике и синтеза паратиреоидного гормона. Достаточное потребление кальция – также необходимое условие снижения риска прогрессирования остеопороза, поэтому сочетанное применение препаратов кальция и витамина D является универсальным методом профилактики и лечения остеопороза, особенно у пожилых людей [89, 125, 126, 128, 129].

В последние годы для лечения больных ОП стал шире использовать оссеин-гидроксиапатитный комплекс (Остеогенон). Каждая таблетка препарата содержит 291 мг оссеина (75 мг неколлагеновых пептидов / белков и 216 мг коллагеновых белков), 444 мг гидроксиапатита, 178 мг кальция и 82 мг фосфора. Остеогенон стимулирует активность остеобластов, способствует их пролиферации и облегчает кристаллизацию костной ткани, имеет важное значение для минерализации костей и удерживает кальций. Кроме того, одним из существенных его достоинств является анальгетический эффект, особенно в отношении костных болей [12, 13, 126].

Разработаны схемы лечения остеопороза у пациентов с остеоартрозом, включающие прием Остеогенона [125, 126, 128]. Однако учитывая, что при гемофилии остеопороз носит вторичный характер и исходные значения МПКТ у пациентов с гемофилическими артрозами намного ниже, чем при деформирующих артрозах без гемофилии, данный способ дополнен нами назначением Миакальчика – синтетического кальцитонина лосося, а так же внутривенным введением Акласты из группы бисфосфонатов– для эффективного лечения остеопороза у больных гемофилией (заявка на изобретение № 34988-2016, акт внедрения № 3, приложение 6, 10).

Акласта – золедроновая кислота, представитель бисфосфонатов, является ингибитором резорбции костной ткани, относится к классу аминобисфосфонатов, действует преимущественно на кость, подавляет активность остеокластов и резорбцию костной ткани. Назначали внутривенно капельно через день в период госпитализации в стационаре, чередуя с Миакальчиком.

Миакальчик– синтетический кальцитонин лосося, является регулятором обмена кальция в организме, назначали по 80 МЕ ежедневно внутривенно капельно 6-10 дней в период госпитализации, затем переходили на назальную форму – 1 доза 200 МЕ в течение 1 года с перерывами через каждые 3 месяца.

Остеогенон – оссеин-гидроксиапатитное соединение: соединение кальция в виде гидроксиапатита и фосфора (в соотношении 2÷1), ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной

ткани. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками, содержит оссеин-органический компонент препарата, содержащий локальные регуляторы ремоделирования костной ткани, которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани.

Препарат Остеогенон назначался по 1 таблетке (830 мг) 2 раза в день стационарно и амбулаторно, с перерывами через 3 месяца в течение 1 года.

Проведена оценка эффективности препаратов Остеогенона, Миакальцика и Акласты в комплексном лечении больных гемофилией с патологией КС.

Всем 27 пациентам, которым оценивали МПКТ области КС по ортопедической программе и в стационаре, было назначено лечение препаратами по предложенной выше схеме, они вошли в 1 группу (основная группа).

15 пациентов с эндопротезированием КС (средний возраст $54,65 \pm 1,68$ года) с гемофилическим артрозом и выявленным нарушением ремоделирования костной ткани в виде остеопороза не получали медикаментозную терапию (по разным причинам) и составили 2 группу (контрольная группа).

Оценка МПКТ проводилась в течение первого года (через 3, 6 и 12 месяцев) и через 2 года с момента первичного обследования, результаты сравнивались с показателями, описанными в таблице 18.

Анализ динамики за период наблюдения оценивался в процентах от первоначальной величины минеральной плотности в 5 зонах вокруг эндопротеза КС. Сравнительная характеристика динамики МПКТ в основной группе (с фармакологической коррекцией ОП) и в контрольной группе (без лечения остеопороза), представлена в таблице 29.

На фоне проведенной терапии спустя 3 месяца в 1 и 2 группе было выявлено достоверное снижение МПКТ практически во 5 всех зонах исследования. Такое же, но несколько выраженное снижение костной массы выявлено у пациентов, не получавших медикаментозную коррекцию МПКТ, т. е. в контрольной группе.

Таблица 29

Изменение МПКТ (%) через 3, 6, 12 месяцев и 2 года от исходных значений вокруг компонента эндопротеза КС на фоне лечения ОП, в сравнении с контролем

Зоны исследования	Динамика МПКТ (%) в сроки							
	через 3 месяца		через 6 мес		через 12 мес		через 2 года	
	1 группа с лечением	2 группа без лечения	1 группа с лечением	2 группа без лечения	1 группа с лечением	2 группа без лечения	1 группа с лечением	2 группа без лечения
ROI-1	-5,8	-8,9	-7,9	-10,6	-2,7	-5,5	-1,2	-4,5
ROI-2	-2,02	-4,1	-6,8*	-7,4	+0,7	-2,7	+0,9	-2,7
ROI-3	-21,5	-34,4	-42,1*	-55,7	-36,6	-39,4	-25,2	-38,4
ROI-4	-14,7	-18,7	-61,4*	-74,5	-57,0	-63,9	-45,5	-63,1
ROI-5	-0,74	-1,5	-3,7	-4,8	-4,4	-5,1	-4,0	-6,2

По литературным данным, значительная потеря костной ткани в ранние сроки после эндопротезирования объясняется первоначальным усилением резорбции и рассматривается как «стрессовое ремоделирование» или процесс адаптации к новым условиям [22, 23, 24]. Полученные нами результаты отрицательной динамики в неповрежденной конечности связаны в большей степени с длительной иммобилизацией конечности, а также с перераспределением минералов на фоне лечения из сегментов, где их больше, в сегменты с их меньшим уровнем.

Прогрессирующее снижение МПКТ у пациентов без лечения через 6 месяцев превышало соответствующие показатели основной группы почти в 2 раза. Снижение МПКТ было более выражено в группе без лечения и составило -10,6%

и – 7,4% в зонах ROI-1 и ROI-2 ($p<0,05$), в зонах ROI-3 и ROI-4 – более выраженное снижение – 55,7% и – 74,5% соответственно ($p<0,001$). В зоне ROI-5 снижение минимальное, по сравнению с другими отделами и составило –4,8% ($p<0,05$). У лиц, принимавших препараты, через 6 месяцев темп потери относительно ниже в сравнении с контролем.

К концу 1 и 2 года у лиц, принимавших препараты, отмечены признаки восстановления МПКТ за счет замедления темпов потери, в сравнении с данными МПКТ через 6 месяцев после ЭП КС, без лечения – замедление процесса восстановления за счет продолжения темпов потери.

Так, нами выявлено, что наибольшая потеря массы кости в обеих группах наблюдалась в области ROI-4 (рисунок 62) КС, зонах, представленных преимущественно трабекулярной костной тканью, где скорость обмена веществ значительно выше.

Однако при сравнительном анализе отмечено, что наибольшая потеря МПКТ в области ROI-4 происходит так же, как и в других зонах через 6 месяцев после эндопротезирования, т. е. в период максимальной резорбции костной ткани, и достигает максимально низких цифр: –61,4% в основной группе и –74,5% в контрольной группе.

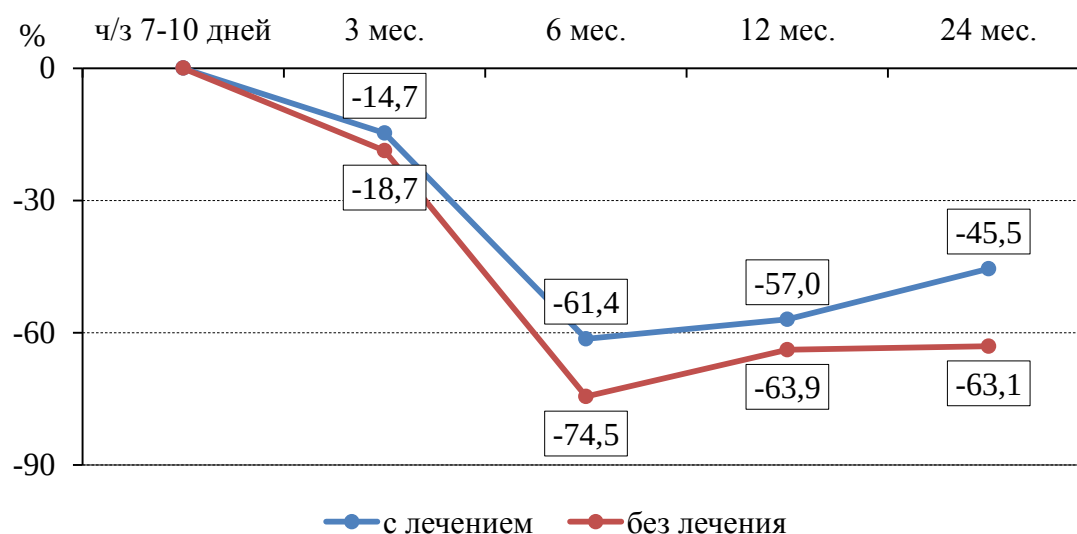


Рисунок 62. Потеря МПКТ в зоне ROI-4 у пациентов с ГА, получавших лечение

остеопороза после ЭП КС в сравнении с контролем

К концу 2 года у пациентов основной группы, принимавших антиостеопоротические препараты, отмечены признаки восстановления МПКТ за счет замедления темпов потери на 15,9% в сравнении с данными 6 месяца ($-61,4\%$ vs $-45,5\%$, $p < 0,05$). В контрольной группе, не получавшей лечение ОП, отмечено замедление процесса восстановления за счет продолжения темпов потери ($-74,5\%$ vs $-63,1\%$, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного анализа темпа потери костной массы, выявлено, что снижение МПКТ перипротезной области КС происходило значительно активнее у пациентов контрольной группы, не принимавших антиостеопоротическое лечение.

При анализе исхода оперативного лечения в течение данного срока нестабильность эндопротеза КС была у 3 пациентов из контрольной группы, не получавших антиостеопоротическое лечение (по причине несоблюдения рекомендаций). Это 1 пациент с развитием гнойного перипротезита и 2 пациента после перипротезного перелома на фоне остеопороза. При ДЭРА осевого и периферического скелета эти пациенты имели исходно низкий уровень показателей МПКТ и снижение BQI при УЗО. Однозначно, предотвратить этот процесс можно было бы путем своевременной фармакологической коррекции низкой МПКТ, однако по разным причинам эти пациенты не смогли получить данную терапию.

В группе пациентов, получавших фармакологическую коррекцию остеопороза, в течение первого года наблюдений отмечено достоверное увеличение МПКТ и достигнута остановка дальнейшего прогрессирования потери МПКТ, в результате пациенты этой группы получили отличный, хороший и удовлетворительный функциональные результаты.

Поэтому, с целью повышения эффективности исходов операции эндопротезирования, необходимо включить в алгоритм хирургического лечения пациентов с гемофилическим артрозом предложенный способ лечения

остеопороза, основанный на комплексном применении препаратов с различным механизмом восстановления костной ткани в местах повышенной резорбции:

- входящие в состав препарата Остеогенон неорганические компоненты являются готовым «строительным материалом» и улучшают качественный состав костной ткани, а органические компоненты (коллаген и неколлагеновый протеин, содержащий инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, b-трансформирующий фактор роста), способствуют пролиферации клеток остеобластического ряда;

- Миакальцик (кальцитонин лосося) подавляет активность остеокластов за счет воздействия на специфические рецепторы, существенно снижает скорость обмена костной ткани до нормального уровня при состояниях с повышенной скоростью резорбции, а также препарат обладает анальгетической активностью, которая обусловлена непосредственным воздействием на ЦНС;

- селективное действие бисфосфонатов, в частности Акласты, на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, после внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в кости и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани.

Таким образом, сочетание данных антиостеопоротических препаратов эффективно восстанавливает костную ткань в местах повышенной резорбции – в зонах соприкосновения костной ткани с металлом имплантата, укрепляя компоненты протеза в месте фиксации.

Таким образом, проведенные с помощью остеоденситометрии осевого и периферического скелета исследования помогают оценить влияние комплекса медикаментозных препаратов на процессы нарушенного ремоделирования костной ткани, а также дают возможность контролировать эффективность лечения в динамике. Методики остеоденситометрии позволяют проводить динамическое наблюдение за изменением МПКТ в области эндопротеза КС, предоставляют широкие возможности для точной диагностики остеопороза и оценки результатов его лечения у больных с эндопротезированием при гемофилическом артрозе. Предложенный способ лечения ОП при

эндопротезировании КС для профилактики нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическим остеоартрозом показал влияние комплексного применения препаратов Остеогенона, Миакальцика и Акласты на предупреждение потери костной массы в области эндопротеза в острую фазу стрессового ремоделирования (в первые 6 месяцев): через 6 месяцев МПКТ снижалась в 2 раза больше у пациентов, не получавших антиостеопоротическое лечение. К концу 2 года у лиц, принимавших препараты, отмечены признаки восстановления МПКТ, без лечения – замедление процесса восстановления. Проведенное с помощью предложенного способа исследование помогает оценить влияние комплекса антиостеопоротических препаратов на процессы нарушенного ремоделирования костной ткани, а также дает возможность контролировать эффективность лечения в динамике. Предложенный способ лечения остеопороза, включающий комплекс антиостеопоротических препаратов, способствующих уменьшению костной резорбции без угнетения костеобразования, ускорению процессов восстановления МПКТ в местах повышенной резорбции, включен в алгоритм хирургического лечения и служит для повышения эффективности исходов операции эндопротезирования и качества жизни пациентов с гемофилическим поражением КС.

5.5. Разработка алгоритма лучевой диагностики и лечения при гемофилических артрозах

Разработан алгоритм применения лучевых методов в диагностике гемофилических артрозов и оценке эффективности оперативного лечения при эндопротезировании КС и ТБС (рисунок 63).

Как видно из алгоритма, при предъявлении пациентом с гемофилией жалоб на постоянные боли в суставе и сборе анамнеза, заполняется анкета KOOS либо Харриса для оценки функциональной активности сустава. Проводится рентгенография КС/ТБС. Для выявления ранних критериев проводится УЗИ и/или МРТ КС/ТБС. Для оценки состояния костной ткани проводится в качестве скрининга метод УЗО пяточной кости.

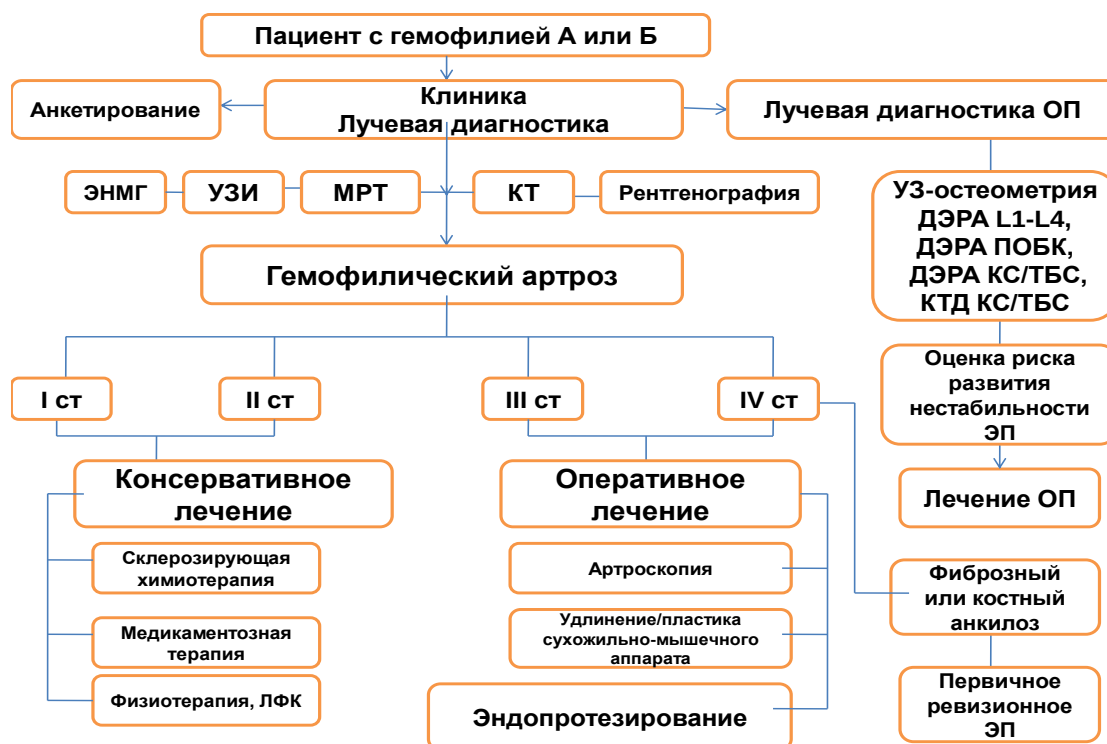


Рисунок 63. Алгоритм диагностики и комплексного лечения пациентов с гемофилическим артрозом

Если по рентгенологическим признакам выставляются I-IV стадии ГА, пациенту предлагается УЗИ/МРТ КС/ТБС как неионизирующие методы лучевой диагностики, также проводится компьютерная томография и уточняется стадия гемофилического поражения сустава. Для оценки МПКТ осевого и периферического скелета пациентам назначается ДЭРА позвоночника, ПОБК, ДЭРА КС/ТБС, головки по ортопедическим программам, компьютерно-томографическая денситометрия костей КС/ТБС (по предложенным методикам), а также метод УЗО пяточной кости для оценки состояния эластичности, прочности кости. При выявлении поздних стадий пациентам предлагается эндопротезирование КС/ТБС.

Комплекс лечебных мероприятий включал в себя:

- эндопротезирование КС и ТБС;
- реконструктивно-восстановительные операции;

- вакуумную терапию ран;
- рациональную антибиотикотерапию;
- иммуномодулирующую терапию;
- инфузионно-трансфузионную и дезинтоксикационную терапия;
- местное применение антисептиков;
- физиотерапию;
- гипербарическую оксигенацию;
- раннюю реабилитацию.

Объемы и частота хирургического лечения пациентов с гемофилическим артрозом представлены в таблице 30.

Таблица 30

Структура и частота хирургического лечения пациентов с гемофилическим артрозом крупных суставов

№	Хирургическое лечение	Число операций	Частота, %
1	Эндопротезирование КС	65	68,4
2	Эндопротезирование ТБС	9	9,5
3	Артроскопия КС	2	2,1
4	Экстирпация псевдоопухоли	4	4,2
5	Ахиллопластика	4	4,2
6	Артродез в суставе Шопара	2	2,1
7	Чрескостный остеосинтез перелома/фиксационный	3	3,1
8	Накостный остеосинтез	2	2,1
9	Удлинение конечности	1	1,1
10	Удаление эндопротеза	3	3,1
Итого		95	100

По видам хирургического лечения наиболее часто пациентам была проведена операция: эндопротезирования КС (68,4%). Как было отмечено, именно в коленных суставах часто локализовались грубые артрозы гемофилического характера. Следует отметить, что 65 пациентам было проведено 65 оперативных

вмешательства. Это, в первую очередь, связано с тем, что 9 пациентам с учетом нарушений статико-локомоторной функции первым этапом для создания правильной опоры нижней конечности проведены такие реконструктивно-восстановительные операции, как ахиллопластика, удлинение сегмента, артродез в суставе Шопара, только вторым этапом проведены операции – артропластика с имплантацией эндопротезов.

В 4 случаях пациентам проведена экстирпация гигантской псевдоопухоли. Во всех случаях камеры ложной опухоли содержали гематому объемом до 3 литров, поэтому, учитывая условно «загрязненный» характер гематом, им операции артропластики суставов отсрочены. В одном случае пациенту подросткового возраста проведена операция – артроскопический дебрижмент КС, однако во время артроскопической визуализации выявлены разрушения суставных поверхностей III степени, наличие зоны «роста» в эпифизах кости послужило основанием для проведения курса склерозирующей химиотерапии.

Чрескостный остеосинтез как фиксационный вариант стопы и голени после ахиллопластики применен в 2 случаях, а в одном случае пациенту с тяжелым течением гемофилией А, ингибиторной формой данный вид остеосинтеза применен вследствие сочетанной травмы и закрытого перелома бедренной кости. Из 9 пациентов после операции тотального эндопротезирования ТБС в 3 случаях пациентам вторым этапом через 2-4 месяца после первого вмешательства проведена повторная операция – тотальное цементное эндопротезирование КС.

В целом из 56 пациентов после первого этапа тотального эндопротезирования в отсроченном периоде 9 пациентам вторым этапом проводилась операция по эндопротезированию другого сустава. Если учесть, что почти у всех наших пациентов имеются полиартрозы, то в ближайшем будущем удельный вес оперативных вмешательств по эндопротезированию смежных суставов должен увеличиться.

В 3 случаях из-за нестабильности эндопротеза было произведено удаление его компонентов, причинами нестабильности были развитие гнойного перипротезита вследствие ранее перенесенного до операции гнойного артрита и в

2 случаях – перелом перипротезной костной ткани вследствие остеопороза.

Учитывая полученные данные клинических исследований (жалоб на постоянные боли, отсутствие движения в суставе и опорной нагрузки) и данных исследования лучевыми методами, особенно остеоденситометрии, разработан алгоритм выявления риска развития нестабильности после эндопротезирования крупного сустава (рисунок 64).

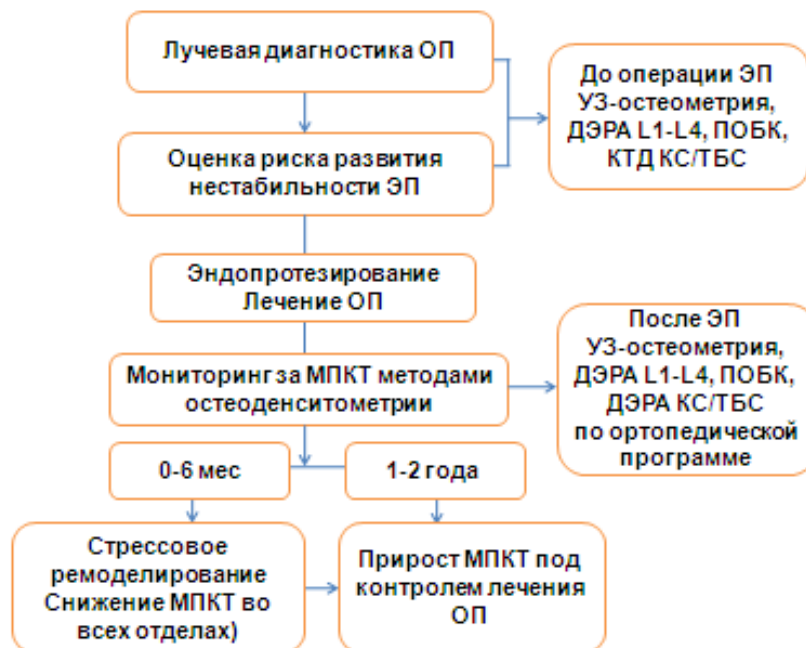


Рисунок 64. Алгоритм выявления риска развития нестабильности после эндопротезирования крупного сустава

С точки зрения ортохирургии, необходимо отметить тот факт, что проведение такого оперативного вмешательства как эндопротезирование крупных суставов пациентам с тяжелым течением гемофилии всегда сопряжено с опасностью развития грозных осложнений: в отличие от операций, проводимых обычным пациентам, оперативные вмешательства, проводимые больным с гемофилией, гораздо сложнее.

По мнению наших коллег и по нашему собственному мнению, сложность проведения операции эндопротезирования крупных суставов данной категории пациентов можно расценить как 1/10 при тотальном эндопротезировании ТБС и 1/20 при эндопротезировании КС, то есть одна операция, проведенная больному

гемофилией, по сложности равноценна 10 или 20 операциям, проведенным обычным пациентам.

Основные сложности оперативных вмешательств: высокий риск ошибки лабораторной диагностики ингибиторных форм гемофилии; атравматичный детальный и тщательный хирургический доступ, хирургический гемостаз; патогенетически противопоказано использование гемостатических жгутов; проведение тщательного артрориза и синовэктомии; атипичные разрушения суставных поверхностей, внезапные выявления костных полостей и/или «псевдоопухолей»; слабая нервно-мышечная функция, вследствие которой длительное восстановление движений в суставах; выраженные остеопения и остеопороз; длительность оперативного вмешательства и неизбежная интраоперационная кровопотеря приводят к психо-эмоциональной нагрузке оперирующего ортопеда-травматолога.

В нашей клинике при проведении хирургического лечения длительность оперативных вмешательств и объем кровопотери зависели от четкой работы всей операционной бригады – ортохирургов, гематологов, анестезиологов, а также среднего и младшего операционного персонала, свидетельством которой служат данные, полученные при анализе оперативных вмешательств (таблица 31).

Как видно из таблицы 31, среднестатистические результаты убедительно показывают, что объем интра- и постоперационной кровопотери напрямую зависел от сложности и длительность оперативного вмешательства.

Конечно, эти моменты при проведении обычных операций не представляли бы особого внимания, кроме тех случаев, когда лабораторными показателями подтверждается кровопотеря, требующая замещения. При гемофилии учет каждого миллилитра кровопотери очень важен для коррекции гемостатической терапии, расчета доз факторов свертываемости.

Таблица 31

Длительность оперативного лечения и объем кровопотери

№	Хирургическое лечение		Средняя Ошибка!, мин	Интраопера- ционная кровопотеря, мл	Послеоперацион- ная кровопотеря, мл
1	Эндопротезирование КС		180±40	500±270	300±215
2	ЭндопротезированиеТБС		120±20	300±250	250±120
3	Артроскопия КС		60±10	150±50	100±50
4	Экстирпация псевдоопухоли		240±25	700±340	1200±500
5	Ахиллопластика		40±10	80±20	50±20
6	Артродез в суставе Шопара		35±5	0	0
7	Чрескостный остеосинтез	перелома	125	1250	1000
		фиксационный	100±20	0	0
8	Накостный остеосинтез		145	570	350
9	Удлинение конечности		125	0	0
Итого			1025±130	2980±930	2900±905

Если учесть, что во время операции с целью адекватного действия факторов свертывания препараты крови переливать не желательно, то в послеоперационном периоде необходима коррекция объема циркулирующей крови и доз факторов свертывания крови, иначе не исключается развитие спонтанных кровотечений, особенно в забрюшинные пространства и межмышечные полости.

Для ортопеда-травматолога очень важным является период первых 6-8 часов после операции, так как даже при нормальных расчетах доз факторов свертываемости крови темп постоперационной кровопотери по дренажам свыше 500 мл может расцениваться как погрешность хирургического гемостаза.

Таким образом, организация высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с гемофилией на базе многопрофильного научного центра была целесообразной с точки зрения активного внедрения импортозамещающей инновационной технологии лечения. Научно-обоснованный многоступенчатый и

мультидисциплинарный подход к комплексной диагностике и лечению пациентов с гемофилией показал, что гемофилические артрозы крупных суставов относятся к поливалентным заболеваниям и сопровождаются патофизиологическими, иммунологическими и метаболическими нарушениями не только в суставе, но и в организме в целом. Дальнейшее совершенствование комплексной диагностики и лечение пациентов с гемофилическим артрозом крупных суставов позволит повысить удельный вес благоприятных исходов.

Использование из широкого арсенала методов лучевой диагностики УЗИ и МРТ позволило детально оценить изменения суставов при гемофилических артрозах, что играло важную роль в оценке динамики заболевания, в планировании операций по эндопротезированию и своевременной профилактике тяжелых осложнений ГА.

Проведение остеоденситометрии позволяет контролировать уровень минеральной плотности костной ткани перипротезной области, и в послеоперационном периоде предотвратить нестабильность эндопротеза.

При анализе исходов операции эндопротезирования требуется коррекция лечебных мероприятий и проведение комплексной ранней диагностики остеопороза до операции с целью профилактики нестабильности эндопротеза у столь сложной категории пациентов – больных гемофилией.

Таким образом, совместно с травматологами и гематологами нашего центра разработан многоступенчатый междисциплинарный алгоритм обследования пациентов с ГА с использованием оценки состояния МПКТ методами остеоденситометрии, включением способов компьютерно-томографической денситометрии, что позволит улучшить раннюю диагностику, осуществлять своевременное лечение пациентов этой категории с проведением антиостеопоротической терапии для профилактики переломов перипротезной кости, и, следовательно, снизить риск развития нестабильности компонентов эндопротеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндопротезирование суставов является одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения больных с различной патологией коленного сустава, позволяющим не только избавить пациентов от болей, но и значительно повысить качество их жизни, этот метод находит все более широкое применение в практике травматологов-ортопедов Казахстана. Мировая статистика свидетельствует, что потребность в эндопротезах составляет 1÷1000 населения, т. е. в Республике Казахстан ежегодная потребность достигает 15000 эндопротезов крупных суставов.

До последнего времени факторами, определяющими «выживаемость» эндопротезов, считались дизайн и материалы, из которых они изготавливаются. Вместе с тем, как показали исследования последних лет, стабильность эндопротезов в значительной степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом. Костная ткань, прилежащая к имплантату, реагирует на него независимо от наличия или отсутствия остеопороза. Реакция костной ткани на имплантат, известная как «стрессовое ремоделирование», проявляется первоначальным усилением резорбции и рассматривается как процесс адаптации к новым условиям. Изменение интенсивности процессов ремоделирования, с одной стороны, направлено на увеличение массы кости для создания тесного контакта с имплантатом, с другой – становится причиной развития асептической нестабильности, ведущей к повторным оперативным вмешательствам. Улучшение исходов лечения остеопороза и снижение затрат могут быть достигнуты только за счет принципиально нового подхода к лечению переломов и эндопротезированию на его фоне: адекватное хирургическое вмешательство, учитывающее нарушения в костной ткани, необходимо сочетать с фармакологической коррекцией нарушенного ремоделирования. В настоящее время количество больных, нуждающихся в комплексном восстановительном лечении после операции эндопротезирования, непрерывно увеличивается.

Для определения минеральной плотности костной ткани, отражающей

уровень активности синтетических и резорбтивных процессов, в современной медицине применяют количественные методы ультразвуковой и рентгеновской денситометрии. Результаты реэндопротезирования имеют гораздо более высокий процент осложнений, чем первичная процедура, необходимость в повторном вмешательстве после ревизионного реэндопротезирования возникает в срок до 5 лет в 20-56% случаев. В литературе в основном имеется множество данных об изменениях МПКТ перипротезной области при эндопротезировании тазобедренного сустава. Информации об оценке МПКТ при эндопротезировании коленного сустава в имеющихся литературных источниках мало, в Казахстане отсутствуют сведения о характере количественных нарушений МПКТ вокруг эндопротеза, влиянии на этот процесс стрессового ремоделирования, а также их прогностическое значение в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Все это послужило причиной проведения нашего комплексного лечевого исследования 87 больным с гемофилическими артрозами, получавшим лечение в специализированном отделе восстановительной ортохирургии АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи» (руководитель отдела д.м.н. Е. Т. Жунусов).

Проводилась оценка клинико-anamnestических данных, функциональной способности и качества жизни пациентов с гемофилией до и после операции эндопротезирования коленного сустава с использованием шкалы KOOS, при эндопротезировании тазобедренного сустава - шкалы Харриса.

Применение шкалы KOOS, отображающей состояние коленного сустава до операции, дает возможность наглядно представить низкий уровень показателей активности и качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом коленного сустава перед эндопротезированием. (LQ=18%, общий нормализованный показатель N=21,3%).

Использование опросника Харриса дает большую информацию о состоянии тазобедренного сустава на момент поступления в стационар, и позволяет количественно оценить функцию сустава до операции, а также возможность проследить за ней в разные сроки после эндопротезирования, оценить в

дальнейшем эффективность лечения.

При обследовании методами рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии в 92% выявлено гемофилическое поражение коленных суставов, что послужило основанием провести сравнительный анализ и разработать способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии, дополненный данными рентгеновской компьютерной томографии (заявка на изобретение № 2016.0930.1, 2016 г, акт внедрения № 6, 2013 г. – приложение 6, 13). Выделены рентгенологические и КТ-признаки в разные стадии гемофилических артрозов. КТ, в отличие от рентгенографии, обладает высокой чувствительностью в диагностике признаков гемофилических артрозов (91,8% и 72,7% соответственно), тогда как специфичность рентгенографии превосходит специфичность КТ (86,4% и 71,3% соответственно).

Сочетание методов рентгенографии и КТ повышает диагностическую чувствительность до 96,7%, соотношение диагностической чувствительности и диагностической специфичности ($ДЧ \div ДС$) при этом является оптимальным ($3 \div 2$).

При КТ выявлен косвенный признак внутрикостных кровоизлияний в метафизы костей, формирующих коленный сустав, – участки разрежения костной ткани с формированием полостей, содержащих неоднородную массу плотностью от -60 НУ до $+45$ НУ, характерных для хронических внутрикостных гематом.

Таким образом, в результате анализа данных комплексного лучевого метода исследования были выявлены изменения, наиболее характерные для каждой стадии. Несмотря на то, что такое деление является относительным, так как процесс развивается динамически, одна стадия переходит в другую и не имеет строго очерченных границ, использование комплекса лучевых методов – традиционной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике патологии суставов у больных гемофилией позволило детализировать рентгено-томографическую семиотику различных стадий гемофилических артрозов и является начальным этапом в алгоритме лучевого исследования при гемартрозах, определяя показания к эндопротезированию

сустава.

КТ позволяет выявить нарушение архитектоники костной ткани у пациентов на ранних стадиях гемофилического артроза, что позволяет своевременно проводить антиостеопоротическую терапию, профилактику нестабильности эндопротеза.

Выявление косвенного признака внутрикостных кровоизлияний в метафизах костей коленного сустава в виде полостей с неоднородным содержимым, характерных для хронических внутрикостных гематом, является показанием для проведения «пломбирования» этих участков - заполнения костным цементом, для предотвращения нестабильности эндопротеза.

Предложенный нами метод полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза коленного сустава при помощи стандартной рентгенографии, дополненный данными компьютерной томографии, с детализацией рентгено-томографической семиотики различных стадий гемофилических артрозов, с диагностической чувствительностью 96,7%, а также выявление косвенного признака внутрикостного кровоизлияния в метафизах костей КС на КТ могут служить практическими рекомендациями для врачей рентгенологов, гематологов, травматологов-ортопедов и ортохирургов.

Методами УЗИ и МРТ обследованы 25 пациентов с гемофилическим артрозом коленного и 9 пациентов с ГА тазобедренного суставов.

Широкие возможности артросонографии позволяли установить даже минимальные изменения синовия и их распространенность. При этом возможно определить не только наличие выпота, его локализацию, но и структуру суставного выпота. Основными ультразвуковыми критериями наличия дегенеративных процессов суставов при гемофилических артрозах перед операцией эндопротезирования явились наличие внутрисуставного выпота в полости сустава, краевые остеофиты, сужение суставной щели, выраженное истончение суставного хряща. УЗИ позволяет выявить признаки гемартроза – накопление и количество геморрагической жидкости, отек мягких тканей, признаки острого повреждения связочного аппарата, прерывание сухожилий.

Основными УЗ-критериями степени давности процесса гемофилической артроза явились толщина пролиферации синовия, количество и экоструктура суставного выпота, а также эхографические критерии вязкости выпота, наличие отдельных участков отложения гемосидерина.

Пролиферативные изменения синовиальной оболочки были выраженными, иногда носили диффузный характер, реже определялись признаки очаговой пролиферации синовия в виде отдельных мелких узелков, их экзогенность была высокой, структура - неоднородной, контуры достаточно четкие.

Кроме наличия выпота, кровоизлияний в полости сустава, утолщения стенок суставных сумок, выявлялись внутрисуставные неоднородные уплотнения в виде отложения гемосидерина, а также выраженные дистрофические изменения менисков, выраженная сгибательная контрактура коленных суставов.

Таким образом, использование неинвазивной методики УЗИ коленного сустава, не имеющей лучевой нагрузки, в полной мере обеспечивает оценку состояния сухожильно-связочного аппарата при гемофилических артрозах. УЗИ может использоваться как метод оценки состояния хряща, синовия и внутрикостных изменений, играющих роль в развитии тяжелых ортопедических нарушений, а так же методом контроля состояния сустава после эндопротезирования в раннем послеоперационном периоде.

Магнитно-резонансная томография суставов при гемофилических артрозах является наиболее перспективным методом для выявления изменений в суставах перед операцией эндопротезирования. При проведении обследований использовались данные А. В. Брюханова и Д. В. Федорова (г. Барнаул, 1996 г.) о значении МРТ в диагностике гемофилических артропатий, а также основывались на критериях описания, разработанных Завадовской В. Д., Огородовой Л. М., Жогиной Т. В. и группой авторов (г. Томск, 2011 г.).

При МРТ суставов оценивались форма костей, состояние суставного хряща, сухожильно-связочного аппарата, синовия, определялось наличие внутрисуставного выпота, наличие и протяженность отложения гемосидерина, а также сигнальные характеристики костного мозга, высчитывался объем жидкости

и синовиальной оболочки.

Комплекс МРТ признаков гемофилической артропатии включал деструкцию суставного хряща, дегенерацию менисков и связок суставов, участки пролиферативного синовита и локального фиброза в области заворотов и жировых пространств суставов, скопление крови и продуктов ее распада в полости сустава. Деформация суставных концов костей и суставов имела место практически у всех обследованных пациентов. Краевые эрозии, а также субхондральные кисты являлись обязательными составляющими изменений костей при гемофилическом артрозе и возникают в результате воздействия пролиферирующего синовия на подлежащую ткань, а также вследствие резорбтивных изменений подлежащей кости при повреждении хряща на фоне гемартроза. Таким образом, в результате проведенного исследования с помощью МРТ диагностированы разнообразные изменения мягкотканых и костных внутрисуставных структур у больных гемофилией, которые не могут быть в полной мере отображены с помощью других методов лучевой диагностики. Таким образом, магнитно-резонансная томография может являться методом выбора для детальной оценки изменений суставов при гемофилических артрозах, прослеживания динамики заболевания, подбора адекватной терапии и планирования тяжелых осложнений гемофилических артрозов и гемофилии в целом.

С целью оценки количественных параметров ультразвуковой остеометрии пяточной кости у пациентов с гемофилическими артрозами в разные стадии нами проведено обследование 65 пациентов, госпитализированных для эндопротезирования коленного сустава. Частота остеопении и остеопороза пяточной кости у пациентов с гемофилией была высокой - во всех группах практически нет пациентов с нормальным уровнем Т-критерия в пяточной кости, частота остеопении составила 18,4%, остеопороз встречался у 53 пациентов с гемофилическим артрозом коленного сустава (81,6%).

Анализ результатов денситометрии пяточной кости в группе больных с гемофилическими артрозами и в контрольной группе выявил достоверные

различия в ультразвуковых характеристиках.

У больных с гемофилическими артрозами индекс жесткости (прочности) пяточной кости – BQI у пациентов с ранними признаками гемофилических артрозов при 1 стадии снижен до $67,2 \pm 2,5\%$, при 2 стадии - до $42,2 \pm 5,1\%$, Т-критерий $-2,63 \pm 0,16$ SD, что соответствовало остеопорозу пяточной кости у пациентов с гемофилией. На поздних 3-4 стадиях отмечено снижение среднего значения BQI до $33,4 \pm 0,69\%$, Т-критерий до $-3,74 \pm 0,06$ SD. BQI ниже на 25% на первой стадии ($p < 0,05$), на 53% на 2 стадии ($p < 0,05$), на 63% на третьей ($p < 0,05$), на 4 стадии – на 66 % ($p < 0,05$), в сравнении с контролем.

Нами выявлена зависимость между прогрессированием стадий при гемофилических артрозах и показателями УЗ-остеометрии пяточной кости – чем тяжелее стадия артроза, тем ниже показатели прочности кости.

Таким образом, развитие артроза коленного сустава у больных гемофилией взаимосвязано с нарушением прочностных характеристик костной ткани.

Параллельно с увеличением количества операций эндопротезирования суставов растет и количество осложнений, поэтому одной из задач лучевой диагностики является усовершенствование системного подхода к выявлению причин нестабильности эндопротеза.

При анализе показателей ДЭРА позвоночника на уровне L1–L4 у пациентов с поздними стадиями гемофилического остеоартроза в 75,4% выявлен остеопороз позвонков, уровень Т-критерия менее $-2,5$ SD. Т-критерий от -1 SD до $-2,5$ SD соответствовал остеопении в 24,6% случаев. Среднее значение МПКТ на уровне L1-L4 позвонков соответствовало $0,602 \pm 0,003$ г/см², Т-критерия $-1,61 \pm 0,03$ SD, что соответствовало остеопорозу. При отдельном исследовании позвонков наибольшее снижение уровня МПКТ наблюдалось в телах L1 и L2 позвонков до $0,502 \pm 0,009$ г/см², Т-критерий соответствовал $-1,71 \pm 0,03$ SD.

Нормальные значения Т-критерия у пациентов с гемофилическими артрозами выявлены в ПОБК в 20%, причем значения МПКТ у этих пациентов были завышены из-за склеротических изменений при выраженном артрозе тазобедренного сустава. В 24,6% выявлена остеопения, в 55,4% выявлен

остеопороз. Средние значения МПКТ ПОБК составили $0,834 \pm 0,002$ г/см². Т-критерий $-1,52 \pm 0,01$ SD, т. е. соответствовал остеопорозу, наибольшее снижение МПКТ определялось в области шейки бедра до $0,504 \pm 0,018$ г/см², Т-критерий равен $-2,73 \pm 0,14$ г/см². BQI пяточной кости у этих пациентов в среднем $33,4 \pm 5,6\%$, Т-критерий $-3,74 \pm 0,06$ SD.

Диагностической ценностью ДЭРА как «золотого стандарта» диагностики остеопороза, являлось то, что метод выявил остеопению и остеопороз, наступающие в разные сроки у больных в зависимости от возраста, стадии артроза, степени разрушения суставных поверхностей при гемартрозах и функциональной нагрузки на конечность.

Снижение МПКТ и костной массы в этих отделах у пациентов с гемофилией происходит, вероятно, из-за ограничения движения нижней конечности и нижнего плечевого пояса, так как при поздних стадиях артроза коленных суставов пациенты из-за развития грубых деформаций и контрактур не опираются на эту конечность, передвигаются в основном при помощи костылей и основная нагрузка идет на верхний плечевой пояс. Либо пациенты передвигаются при помощи инвалидных колясок, в основном сидят. Уменьшается мышечная масса из-за отсутствия мышечной нагрузки, кровоснабжение нарушается, и мышцы частично атрофируются. Костная масса также уменьшается из-за отсутствия опоры на кость, нарушения питания, происходит нарушение микроархитектоники костной ткани в виде рассасывания трабекул, составляющих силовые линии в ПОБК. Силовые линии отчетливы на рентгенограммах при выполнении опорной функции и нагрузках на бедренные кости, тазобедренные суставы. Однако, при передвижении при помощи костылей туловище и тазовый сегмент, нижние конечности находятся в основном в подвешенном состоянии, кости таза не выполняют полностью опорную функцию, поэтому у пациентов с гемофилией силовые линии на рентгенограммах нечеткие, с нарушением симметрии. Особенно интенсивно рассасывание трабекул происходит в области шейки бедренной кости, что приводит к снижению прочности кости, поэтому возникает большой риск развития переломов этого сегмента.

Как известно, низкая МПКТ, а также снижение прочности кости, отражаемое в BQI, является основными предикторами переломов различной локализации.

Так, при ДЭРА ранее нами выявлено, что у лиц при падении с высоты, не превышающей свой рост, снижение МПКТ на 1 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин почти в 3 раза ($OR=2,51$; 95% ДИ 1,1-5,3), а снижение МПКТ ниже на 2,5 SD повышает риск развития переломов позвоночника у мужчин в 10 раз ($OR=10,1$; 95% ДИ 2,21-48,9).

После эндопротезирования 65 коленных суставов 65 больных с гемофилией у 3 пациентов развилась нестабильность компонентов эндопротеза (4,6%) в период от 3 месяцев до 1 года, по этому поводу проведены операции – удаление тиббиального и бедренного компонентов.

При выяснении причин нестабильности эндопротеза выявлено, что при проведении ДЭРА осевого и периферического скелета до операции исходные значения МПКТ позвоночника и ПОБК этих пациентов составляли $0,349 \pm 0,148$ г/см², Т-критерий $-3,23 \pm 1,46$ SD, что значительно ниже, чем у лиц без признаков нестабильности. Так же отмечено, что эти пациенты после операции по разным причинам не получали антиостеопоротическую терапию.

Причиной нестабильности эндопротеза в 1 случае являлось развитие гнойного перипротезита (в анамнезе перенесен острый артрит), в 2 случаях произошел перипротезный перелом от падения с небольшой высоты.

Таким образом, своевременная диагностика методами остеоденситометрии осевого и периферического скелета и лечение остеопороза, а так же сопутствующей инфекции сустава, являются основными мероприятиями, направленными на предупреждение развития нестабильности после столь сложной операции эндопротезирования крупных суставов пациентам с гемофилическими артрозами. При этом необходимо учитывать исходные низкие данные плотности и прочности костной ткани осевого и периферического скелета до операции и проводить динамический контроль над этими показателями в послеоперационном периоде на фоне приема антиостеопоротических препаратов.

Для изучения эффективности хирургического лечения эндопротезирования

суставов у пациентов с гемофилическими артрозами нами проведена оценка динамики МПКТ вокруг компонентов эндопротеза после операции эндопротезирования методом ДЭРА на остеоденситометре по специальной ортопедической программе. В результате исследования в разные сроки получены следующие данные: в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) происходит потеря МПКТ вокруг имплантата практически во всех зонах. Относительно небольшое снижение МПКТ через 3 месяца становится более выраженным к шести месяцам после операции, т. е. максимальное снижение зафиксировано в этот период. Однако вскоре после этого темпы потери МПКТ резко замедляются, начинаются процессы восстановления, что проявляется хоть и незначительным, но повышением МПКТ в зонах вокруг имплантата.

Учитывая комплексный подход к данной проблеме, скудность информации о состояниях, приводящих к нестабильности эндопротеза, нами предложен способ прогнозирования нестабильности эндопротеза при гемофилических артрозах коленного сустава (заявка на изобретение № 34984-2016), который включает проведение ДЭРА осевого и периферического скелета, УЗ-остеометрии пяточной кости, комплексного анализа полученных данных о костной плотности и прочности отделов скелета и клинико-anamнестических данных.

По данным остеоденситометрии осевого и периферического скелета у пациентов с гемофилическими артрозами до операции эндопротезирования выявлены факторы риска развития нестабильности эндопротеза коленного сустава:

- при УЗО пяточной кости: ухудшение прочностных характеристик кости и снижение индекса жесткости BQI на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности ЭП в 35 раз (OR=34,8; 95% ДИ 1,16-54,41; $p<0,05$);

- при ДЭРА позвоночника: снижение МПКТ на 1,0-2,5 SD, что повышает риск развития нестабильности ЭП в 28 раз (OR=28,2; 95% ДИ 6,41-47,3; $p<0,05$);

- снижение МПКТ перипротезной костной ткани в зоне ROI-3 и ROI-4 до $-1,633 \text{ г/см}^2$ и $-2,7413 \text{ г/см}^2$ при ДЭРА коленного сустава, что повышает риск развития нестабильности ЭП в 45 раз (OR=44,7; 95% ДИ 13,41-68,12; $p<0,05$).

Анализ показателей МПКТ при ДЭРА коленного сустава после эндопротезирования и в течение первого года показал, что максимальная потеря МПКТ вокруг имплантата происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессовое ремоделирование) в первые 6 месяцев после операции. Использование этого метода необходимо для оценки «жизнеспособности» эндопротеза, т. е. метод служит для профилактики нестабильности эндопротеза.

Выявленное снижение исходных данных МПКТ L1-L4 и МПКТ вокруг протеза коленного сустава, BQI пяточной кости свидетельствует о системном характере остеопороза, и может повлиять на отдаленные результаты после операции, таким образом, служить фактором риска нестабильности эндопротеза.

Стратификация предикторов, угрожающих нестабильности эндопротеза коленного сустава больным с гемофилическим артрозом, основанная на комбинации применяемых методик, позволяет идентифицировать группу пациентов, подверженных высокому риску развития состояний, приводящих к несостоятельности компонентов имплантата, таким образом, проведению реэндопротезирования и снижения качества жизни пациента. Метод может быть использован в отделениях лучевой диагностики, оснащенных остеоденситометрами, в центре остеопороза, в центрах наблюдения за пациентами после эндопротезирования.

Предложенный способ прогнозирования состояний, приводящих к нестабильности имплантата при гемофилическом артрозе коленного сустава путем комплексного анализа минеральной плотности костной ткани осевого и периферического скелета, прочностных показателей при УЗ-остеометрии пяточной кости позволяет выявить основные факторы – предикторы нестабильности эндопротеза КС. Предложенный способ обеспечивает высокую эффективность прогнозирования в определении и формировании групп повышенного риска развития состояний, влияющих на развитие нестабильности эндопротеза у лиц с гемофилическим артрозом после операции.

Нами проведена оценка состояния МПКТ в течение первого года и через 2

года после эндопротезирования коленного сустава у пациентов с гемофилическим артрозом на фоне антиостеопоротической терапии, и выявлено, что в раннем послеоперационном периоде через 3 месяца после операции практически во всех зонах зафиксировано снижение МПКТ. Максимальная потеря выявлена к 6 месяцам, при исследовании через год после операции отмечена положительная динамика в большинстве измеряемых зон, а через 2 года стойкое закрепление параметров МПКТ во всех зонах за счет адаптации костей к имплантату:

- в среднем потеря МПКТ вокруг феморального компонента (ROI-1 и ROI-2) к 6 месяцам составила 7,3%, затем отмечен прирост к концу 2 года на 6,2%;

- в области тибияльного компонента эндопротеза (ROI-3 и ROI-4) процент снижения МПКТ к 6 месяцам после операции составил в среднем 51,7%, затем прирост к 2 годам составил до 48,8%;

В зоне ROI-5, не контактирующей с имплантом, МПКТ к 6 месяцам также снижалась на 3,7%, затем отмечен прирост до конца 2 года на 6,1%.

Таким образом, можно отметить что зоны ROI-3 и ROI-4 являются уязвимыми зонами при частых гемартрозах, где наблюдаются исходно низкие значения МПКТ до операции, затем после операции в первые 6 месяцев отмечена наибольшая потеря МПКТ, но также можно проследить более активное восстановление костной массы к концу 2 года (прирост МПКТ до 48,8%).

Проведенный в течение 2 лет мониторинг за состоянием МПКТ перипротезной костной ткани методом ДЭРА с использованием ортопедической программы исследования коленного сустава после эндопротезирования показал, что максимальная потеря МПКТ вокруг имплантата происходит в период наиболее активной адаптивной перестройки кости (стрессового ремоделирования) - в первые 6 месяцев после операции. При этом потеря МПКТ вокруг тибияльного компонента эндопротеза (ROI-3 и ROI-4) превалирует над потерей МПКТ вокруг феморального компонента (-51.7% vs -7.3%) к шести месяцам после операции. К концу 1 года и затем ко 2 году идет адаптация костной ткани к эндопротезу, что подтверждается уменьшением процесса резорбции костной ткани и большим приростом МПКТ в перипротезной кости тибияльного компонента (ROI-3 и ROI-

4), нежели в феморальном отделе (+48,8% vs +6,2%).

При проведении рентгеновской компьютерной томографии нами предложено дополнительно использование способа компьютерно-томографической денситометрии костей коленного либо тазобедренного суставов с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда (заявки на изобретение № 34983-2016 и № 34987-2016).

Использование КТД для оценки плотности кости в единицах Хаунсфилда может дать информацию о состоянии минерализации костей, формирующих сустав, причем без наложения выше- и нижележащих структур, с «выключением» из зон КТ-денситометрии участков остеосклероза, глыбок гемосидерина и краевых остеофитов, характерных для гемофилического артроза в поздних стадиях.

Данные измерения могут быть использованы как метод прогнозирования нестабильности феморального и тиббиального компонентов эндопротеза коленного сустава при помощи оценки состояния исходной КТ-плотности в единицах Хаунсфилда (HU) и выявления взаимосвязи с исходом операции в раннем и отдаленном послеоперационном периоде (заявка на изобретение № 34983-2016).

В контрольной группе средние показатели плотности метафиза бедренной кости ROI-7 составили $+164,16 \pm 6,28$ HU, тогда как у пациентов с гемофилическими артрозами 3-4 стадий они снижены до $+67,4 \pm 3,5$ HU ($p < 0,05$). Данные плотности в ROI-8 на срезе большеберцовой кости так же достоверно отличались: $+110,4 \pm 4,33$ HU у здоровых лиц и $+21,4 \pm 1,3$ HU при ГА 3-4 стадии ($p < 0,05$).

Нами определена плотность в метафизе в целом, вычислив показатель объема костной массы: на участке ROI_{общ}S₁ метафиза дистального отдела бедра в норме $+468,1 \pm 4,82$ HU, при гемофилии $+201,4 \pm 2,6$ HU ($p < 0,05$), т. е. в 2 раза меньше; на участке ROI_{общ}S₂ метафиза дистального отдела бедра в норме $+440,1 \pm 5,86$ HU, при гемофилии $+85,4 \pm 4,3$ HU ($p < 0,05$), т. е. почти в 4 раза меньше.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что, когда ортохирурги

оперируют коленные суставы пациентов с выраженным гемофилическим артрозом, для установки компонентов эндопротеза готовят в суставных концах костей ложе, при имплантации тибиального конца ортохирургам зачастую приходится встречаться с «пустой костью», т. е. проксимальный отдел большеберцовой кости, куда «сажают» плато, имеет рыхлую структуру за счет истонченных трабекул, сформированных полостей в результате внутрикостных кровоизлияний с хроническими гематомами с отложением гемосидерина, фибрина. Эту массу необходимо удалять, очищать, затем «пломбировать» костным цементом, иначе тибиальный компонент буквально проваливается, от кости остается только кортикальный слой в виде скорлупы.

Если ортохирург перед операцией не знает об этом, то необходимо ставить другой, более прочный эндопротез с длинной ножкой, операция затягивается, соответственно, увеличивается кровопотеря. Поэтому при проведении КТ перед операцией врачу-диагносту нужно не только выявлять признаки гемофилического артроза, но и необходимо проводить предоперационную КТ-денситометрию, чтобы дать ортохирургам полную картину состояния плотности и качества кости, куда планируется установка феморального и тибиального компонентов эндопротеза.

Выявлено, что при КТД КС снижение плотности костной ткани в области ROI-7 и ROI-8 коленного сустава, а так же ROI_{общ}S1 метафиза бедра и ROI_{общ} S2 метафиза ПОББК, и на основе этих данных снижение индекса относительной плотности ROI-7 до 0,41 и индекса относительной плотности ROI-8 до 0,19 являются грозными предикторами нестабильности имплантата, так как повышают риск развития нестабильности ЭП в 34 раза (OR=34,2; 95% ДИ 13,1-115,7; $p<0,05$).

Таким образом, при проведении КТД КС выявлены предикторы: при подсчете отношения шансов развития нестабильности эндопротеза (OR): снижение плотности костной ткани ROI-7 метафиза бедра до $+111,6\pm43,2$ HU и ROI-8 ПОББК до $+85,4\pm27,8$ HU, снижение объемной плотности метафиза бедра ROI_{общ} S1 и метафиза ПОББК ROI_{общ} S2 до $+335,1\pm47,8$ HU и $+250,4\pm63,1$ HU,

снижение индекса относительной плотности ROI-7 до 0,41 и индекса относительной плотности ROI-8 до 0,19, что повышает риск развития нестабильности в 34 раза ($OR=34,2$; 95% ДИ 13,1-115,7; $p<0,05$).

В результате внедрения разработанного нами способа компьютерно-томографической денситометрии костей тазобедренного сустава (заявка на изобретение № 34987-2016) составлена денситометрическая карта плотностных значений области тазобедренного сустава в единицах Хаунсфилда в норме и при гемофилическом артрозе 3-4 стадии. Так же при помощи КТ-морфометрии проводили измерения длины оси и ширины шейки бедра, толщины большого вертела, измерение толщины кортикального слоя в разных отделах проксимального отдела бедренной кости, а также измерения диаметра головки. Эти данные помогли хирургам подобрать соответствующие по размерам и объему компоненты эндопротеза при предоперационном планировании (при КТ выдаются 100% точные размеры, чем при измерении на рентгенограммах) для достижения оптимального баланса и стабильности сустава.

В группе с ГА на запущенных стадиях, связанных с частыми кровоизлияниями, длительностью иммобилизации конечности, усилением процессов остеосклероза, наблюдалось достоверное увеличение средних показателей плотности головки бедренной кости на III-IV стадиях в $ROI_{общ}$ до $+425,8 \pm 6,8$ ($p<0,05$). Отмечено, что в шейке бедра пациентов с ГА плотность в ROI-6,7 снижена до $+95,7 \pm 2,0$ HU, в сравнении с плотностью при КТД шейки бедра здоровых лиц $+175,14 \pm 4,0$ HU ($p<0,05$), что соответствует остеопорозу и повышению риска перелома шейки бедра. Так же отмечено снижение плотности в крыше вертлужной впадины до $+85,4 \pm 2,2$ HU, в сравнении с контрольной группой ($+164,16 \pm 6,3$ HU, $p<0,05$).

Таким образом, использование КТ в предоперационной подготовке к эндопротезированию тазобедренного сустава позволяет оценить состояние костной плотности вокруг ножки эндопротеза и в области вертлужной впадины и при необходимости провести своевременную активную антиостеопоротическую терапию, что в свою очередь позволит снизить риск нестабильности эндопротеза

в послеоперационном периоде.

Метод компьютерной томографии дает возможность проведения прямой денситометрии костей и суставов, и, в отличие от ДЭРА, на аксиальных срезах нет наложения выше- и нижележащих структур, четко виден трабекулярный рисунок, уменьшение костной массы в виде крупнопетливой структуры, остеопоротические изменения, очаги внутрикостного кровоизлияния, признаки импрессионного перелома, любые склеротические изменения при поздних стадиях – все эти признаки отчетливо видны на томограммах.

Кроме того, количественная характеристика изменений, динамическое нарастание или понижение плотности в различные периоды позволяют на ранних стадиях предупредить развитие необратимых процессов в костях и определить показания к эндопротезированию.

При КТД области коленного сустава выявлены грозные предикторы нестабильности имплантата: снижение плотности костной ткани ROI-7 метафиза бедра до $+111,6 \pm 43,2$ HU и ROI-8 ПОББК до $+85,4 \pm 27,8$ HU, снижение объемной плотности метафиза бедра ROI_{общ} S₁ и метафиза ПОББК ROI_{общ} S₂ до $+335,1 \pm 47,8$ HU и $+250,4 \pm 63,1$ HU, снижение индекса относительной плотности ROI-7 до 0,41 и индекса относительной плотности ROI-8 до 0,19, что повышает риск развития нестабильности ЭП в 34 раз (OR=34,2; 95% ДИ 13,1-115,7; $p < 0,05$).

После эндопротезирования крупных суставов пациентам с ГА исходно до операции и после операции в раннем послеоперационном периоде через каждые 3 месяца в течение первого года, затем через 2 года проводилось анкетирование по шкале KOOS 65 пациентам с эндопротезированием коленного сустава, и по шкале Харриса (HHS) 9 пациентам с ЭП ТБС с соблюдением всех правил заполнения опросников, а также попыткой адаптировать эти шкалы друг к другу для получения полной информации о состоянии функции суставов и исходов операции в отдаленном периоде.

Результаты хирургического лечения изучены в сроки от 3 месяцев до 1 года, затем через 2 года у всех 65 больных с использованием балльной шкалы оценки функции коленного сустава и качества жизни KOOS, принятой Ассоциацией по

проблемам коленного сустава, определяли функцию 65 прооперированных коленных сустава.

Как было описано выше, при поступлении в стационар пациентами заполнялась анкета перед операцией, и было наглядно представлено состояние показателей активности и качества жизни перед эндопротезированием КС и ТБС. Общий нормализованный показатель шкалы KOOS (уровень N) у всех пациентов с гемофилическим артрозом до операции составлял в среднем 21,3%, что указывает на низкий уровень качества жизни пациентов ($LQ=18,0\%$) с патологией коленного сустава к моменту операции.

При оценке динамики общего нормализованного показателя до и после операции эндопротезирования коленного сустава через 3, 6, 12 месяцев и 2 года видно, что после эндопротезирования имеется положительная динамика всех признаков – уменьшение интенсивности болей (P) к концу года ($N=64,5\%$), к концу 2 года - до 93,8%. Отмечено постепенное уменьшение симптомов (S) - отека в области коленного сустава, нарушений сгибания или разгибания коленного сустава к 12 месяцам – общий нормализованный показатель в процентах соответствовал 65,1%, через 2 года повысился до 90,5%.

Повышение ежедневной активности (A) четко видно уже через 3 месяца после эндопротезирования у всех пациентов, а к концу года составил 71,8%, через 2 года 81,1%. Спортивная активность (SP) не учитывалась.

Таким образом, в результате улучшений вышеописанных признаков (P, S, A) повысилось качество жизни пациентов, зависящее от состояния коленного сустава (LQ), и если LQ до операции составляло 18%, то к концу года после эндопротезирования коленного сустава повысилось до 85,4%, а через 2 года - 89,7%.

Применение графического профиля для отображения результатов использования KOOS у одного и того же пациента до и после операции, а также при обследовании в отдаленных периодах дает возможность наглядно представить динамику изменения показателей активности и качества жизни.

Общий нормализованный показатель (N) у пациентов до операции составлял

21,30%, а к концу 1 года после эндопротезирования коленного сустава составлял 71,7%, к концу 2 года соответствовал 88,7%.

Показаны изменения качества жизни LQ пациентов до и после операции эндопротезирования коленного сустава в разные сроки после операции в течение 1 года и через 2 года.

Качество жизни у пациентов с гемофилией до операции было очень низким, LQ составлял 18%, в течение года прослеживалась положительная динамика в повышении качества жизни, показатель качества жизни (LQ) пациентов после эндопротезирования КС повысился в почти 5 раз: через 12 месяцев он составил 85,4%, к концу 2 года - 89,7%.

При динамическом наблюдении 65 больных гемофилией в результате эндопротезирования 65 КС через 2 года получены 12 (18,5%) отличных результатов, 35 (53,8%) хороший результат, 15 (23,1%) удовлетворительных результатов. Неудовлетворительные результаты в виде нестабильности компонентов эндопротеза были у 3 пациентов, что составило 4,6% от числа прооперированных коленных суставов.

Таким образом, применение шкалы KOOS с графическим отображением состояния коленного сустава до и после операции, а также обследование в отдаленных периодах дает возможность наглядно представить динамику изменения показателей активности и качества жизни. Отмечена положительная динамика общего нормализованного показателя шкалы KOOS: уровень N до операции составлял 44,5%, а к концу 2 года после эндопротезирования коленного сустава N=38,4%, что повысило качество жизни пациентов с гемофилическим артрозом коленного сустава от 18% до 89,7%.

Оценка исходов эндопротезирования тазобедренного сустава и качества жизни у пациентов с гемофилическим артрозом проводилась по оценочной шкале Харриса (HHS) до операции, через 3, 6, 12 месяцев и 2 года после операции. Отмечено, что средняя суммарная оценка обследованных и прооперированных пациентов с 3-4 стадией ГА составила 88,5 баллов из 100 баллов, что соответствует хорошим результатам исхода эндопротезирования тазобедренного

сустава через 2 года (25,8% vs 88,5%).

Отличные результаты через 2 года получены в 2 случаях (22,2%), хорошие результаты - в 5 случаях (55,6%), в 2 случаях суммарная оценка 75,1 баллов указывала на удовлетворительный результат (22,2%). Неудовлетворительных исходов не было. Суммарный балл функционального состояния через 2 года после операции повысился от исходного в 3,5 раза и составил 91,2 баллов, что указывает на повышение качества жизни пациентов с гемофилическим артрозом тазобедренного сустава после эндопротезирования в отдаленном периоде на 65,4%.

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа оценки исходных значений остеоденситометрии осевого и периферического скелета и результатов эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов через 2 года выявлено: чем выше начальные значения МПКТ вокруг эндопротеза, а также МПКТ позвоночника, ПОБК, МПКТ перипротезной кости коленного и тазобедренного суставов, показатели BQI пяточной кости, тем лучше функциональный результат и качество жизни пациентов с гемофилией после операции эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов.

При сравнительной оценке обследования пациентов с гемофилическим поражением коленного сустава выявлено влияние исходного уровня МПКТ позвоночника, ПОБК, перипротезной кости тибиальных зон КС ROI-3 и ROI-4, и BQI при УЗ-остеометрии пяточной кости на результаты операции, так, через 2 года после эндопротезирования КС у больных гемофилией получили:

а) отличный функциональный результат (18,5%), исходно МПКТ L1-L4 $=0,578 \pm 0,009$ г/см² и МПКТ ПОБК $=1,144 \pm 0,034$ г/см²; МПКТ ROI-3 $=0,454 \pm 0,031$ г/см², МПКТ ROI-4 $=0,124 \pm 0,040$ г/см²; BQI $=43,4 \pm 0,14\%$;

б) хороший результат (53,8%): исходно МПКТ на уровне L1-L4 $=0,22 \pm 0,04$ г/см², МПКТ ПОБК $=0,83 \pm 0,002$ г/см², МПКТ ROI-3 $=-0,124 \pm 0,019$ г/см² ($p < 0,05$) МПКТ ROI-4 $=-0,954 \pm 0,022$ г/см²; BQI $=36,5 \pm 0,03\%$;

в) удовлетворительный результат (23,1%): исходные значения МПКТ L1-L4 $=-1,00 \pm 0,01$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ПОБК $=-1,21 \pm 0,01$ г/см², МПКТ ROI-3 равно

$-2,745 \pm 0,091$ ($p < 0,05$), МПКТ ROI-4 = $-1,424 \pm 0,031$ ($p < 0,05$); BQI = $29,8 \pm 0,04\%$ ($p < 0,05$);

г) неудовлетворительный результат (4,6%) с нестабильностью эндопротеза, у которых исходно МПКТ L1-L4 = $-1,65 \pm 0,08$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ПОБК $-1,25 \pm 0,15$ г/см² ($p < 0,05$), МПКТ ROI-3 = $-3,421 \pm 0,151$ ($p < 0,05$), МПКТ ROI-4 = $-1,874 \pm 0,142$ ($p < 0,05$); BQI = $25,1 \pm 0,10\%$ ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ между показателями шкалы KOOS и данными остеоденситометрии (ДЭРА перипротезной костной ткани КС, ДЭРА позвоночника, ДЭРА ПОБК, УЗО пяточной кости) при динамическом наблюдении за пациентами с гемофилией после ЭП в течение 2 лет, и установлены:

- связь между показателями общего нормализованного показателя (N, x_k) по шкале KOOS и: МПКТ в зонах ROI-3 (y_k) – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – весьма высокая: коэффициент корреляции $r = +0,921 \pm 0,05$; МПКТ в зонах ROI-4 (y_k) – обратная, теснота связи по шкале Чеддока – прямая, высокая (коэффициент корреляции $r = +0,761 \pm 0,08$); МПКТ в зонах ROI-5 (y_k) – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – прямая, весьма высокая ($r = +0,915 \pm 0,05$).

- связь между показателями качества жизни (LQ, x_k) и: BQI (y_k) при УЗО пяточной кости – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r = +0,797 \pm 0,10$; МПКТ L1-L4 (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая ($r = +0,976 \pm 0,01$); МПКТ ПОБК (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая ($r = +0,806 \pm 0,10$).

Данные операционных характеристик подтверждают улучшение качества жизни пациентов после эндопротезирования высокой корреляционной связью показателей шкалы KOOS и данных остеоденситометрии в течение 2 лет после операции.

При проведении корреляционного анализа динамики показателей УЗО пяточной кости и ДЭРА поясничного отдела позвоночника, ДЭРА ПОБК и ДЭРА перипротезной костной ткани КС у больных гемофилией в течение 2 лет, выявлены связь между показателями BQI (x_k) при УЗО пяточной кости и: МПКТ

L1-L4 (y_k) по ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая: коэффициент корреляции $r=+0,872\pm0,06$; МПКТ ПОБК (y_k) при ДЭРА – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая ($r = +0,981\pm0,10$); ROI-3(y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая (коэффициент корреляции $r=+0,888\pm0,06$); ROI-4 (y_k) при ДЭРА перипротезной костной ткани КС – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – высокая ($r = +0,776\pm0,08$).

Полученные данные комплексного исследования минерализации костной ткани в различных отделах скелета позволяют предположить, что для прогнозирования отдаленных результатов эндопротезирования важное значение имеет измерение минеральной плотности кости вокруг компонентов эндопротеза в раннем послеоперационном периоде.

Данные операционных характеристик подтверждают взаимосвязь динамических изменений показателей УЗО пяточной кости у больных гемофилией с динамическими изменениями показателей ДЭРА позвоночника, ПОБК и ДЭРА перипротезной костной ткани коленного сустава, что указывает на использование УЗО как метод мониторинга за динамикой уровня минерализации в послеоперационном периоде после ЭП суставов у больных гемофилией, метод удобен, прост в исполнении, не несет лучевую нагрузку.

Как показали исследования последних лет, стабильность эндопротезов (или развитие асептической нестабильности) в значительной степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом, по данным Родионовой С. С. (2004). Результаты реэндопротезирования имеют гораздо более высокий процент осложнений, чем первичная процедура, необходимость в повторном вмешательстве после ревизионного реэндопротезирования возникает в срок до 5 лет в 20-56% случаев. В литературе мало сведений о пограничных значениях МПКТ осевого и периферического скелета, ниже которых риск развития нестабильности эндопротеза повышается.

Нами выявлены пороговые (пограничные) значения МПКТ позвоночника у пациентов с гемофилическим артрозом КС, соответствующие при ДЭРА

позвоночника $0,642 \text{ г/см}^2$ (Т-критерий $-1,35 \text{ SD}$); при ДЭРА коленного сустава ROI-3 и ROI-4 соответственно $0,047 \text{ г/см}^2$ и $0,005 \text{ г/см}^2$; при компьютерно-томографической денситометрии коленного сустава в ROI-7 $+102,7 \text{ HU}$ и ROI-8 $+94,3 \text{ HU}$, а также значения BQI пяточной кости при ультразвуковой остеометрии пяточной кости $45,1\%$ (Т-критерий $-1,78 \text{ SD}$) (с ДЧ $91,7\%$, и высокой ПЦОР $87,9\%$) – служат для профилактики и лечения ОП и уменьшения процессов «стрессового ремоделирования» в перипротезной костной ткани, проведения своевременной фармакологической коррекции при исходно низких показателях минерализации кости в области эндопротеза КС, таким образом, для предупреждения миграции и нестабильности его компонентов.

При выявлении значений МПКТ ниже пороговых значений, наряду с хирургическим вмешательством, необходима своевременная и комплексная фармакологическая коррекция, направленная на: предотвращение дальнейшего снижения минерализации, повышение эффективности операции эндопротезирования суставов, предотвращение возникновения нестабильности эндопротеза, и, таким образом, повышение качества жизни у столь тяжелой категории пациентов, страдающих гемофилией.

Учитывая, что при гемофилии остеопороз носит вторичный характер и исходные значения МПКТ у пациентов с гемофилическими артрозами намного ниже, чем при деформирующих артрозах без гемофилии, нами разработан способ, который включает назначение 3 препаратов: Остеогенона (оссеин-гидроксиапатитного комплекса), Миакальцика - синтетического кальцитонина лосося, и Акласты (золедроновой кислоты) из группы бисфосфонатов - для эффективного лечения остеопороза у больных гемофилией (заявка на изобретение № 34988-2016). Сочетание данных антиостеопоротических препаратов эффективно восстанавливает костную ткань в местах повышенной резорбции – в зонах соприкосновения костной ткани с металлом имплантата, таким образом укрепляя компоненты протеза в месте фиксации.

В результате проведенного анализа темпа потери костной массы, выявлено, что снижение МПКТ перипротезной области происходило значительно активнее у

пациентов контрольной группы, не принимавших антиостеопоротическое лечение.

Предложенный нами способ лечения ОП при эндопротезировании КС для профилактики нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическим остеоартрозом показал влияние комплексного применения препаратов Остеогенона, Миакальцика и Акласты на предупреждение потери костной массы в области эндопротеза и острую фазу стрессового ремоделирования (в первые 6 месяцев): через 6 месяцев МПКТ снижалась в 2 раза больше у пациентов, не получавших антиостеопоротическое лечение. К концу года у лиц, принимавших препараты, отмечены признаки восстановления МПКТ ($p < 0,05$), без лечения – замедление процесса восстановления ($p < 0,05$).

Проведенное исследование помогает оценить влияние комплекса антиостеопоротических препаратов на процессы нарушенного ремоделирования костной ткани, а также дает возможность контролировать эффективность лечения в динамике.

Предложенный нами способ лечения остеопороза, включающий комплекс антиостеопоротических препаратов, способствующих уменьшению костной резорбции без угнетения костеобразования, ускорению процессов восстановления МПКТ в местах повышенной резорбции ($p < 0,05$), включен в алгоритм хирургического лечения и служит для повышения эффективности исходов операции эндопротезирования и качества жизни пациентов с гемофилическим поражением суставов.

Организация на базе многопрофильного научного центра высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с гемофилией была целесообразной с точки зрения активного внедрения импортозамещающей инновационной технологии лечения.

Научно-обоснованные подходы к комплексной диагностике и лечению пациентов с гемофилией показала, что гемофилические артрозы крупных суставов относятся к поливалентным заболеваниям и сопровождаются патофизиологическими, иммунологическими и метаболическими нарушениями не

только в суставе, но и в целом в организме. Дальнейшее совершенствование комплексной диагностики и лечение пациентов с гемофилическими артропатиями крупных суставов позволит повысить удельный вес благоприятных исходов.

Использование ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии из широкого арсенала методов лучевой диагностики позволило детально оценить изменения суставов при гемофилических артрозах, что играло важную роль в оценке динамики заболевания, в планировании операций по эндопротезированию и своевременной профилактике тяжелых осложнений гемофилических артропатий.

Проведение остеоденситометрии позволяет контролировать уровень минеральной плотности костной ткани перипротезной области и в послеоперационном периоде предотвратить нестабильность эндопротеза.

При этом в перспективе заслуживает внимания исследование диагностической ценности метода ультразвуковой остеометрии пяточной кости как безопасного и доступного метода, обладающего высокой корреляцией с другими методами диагностики остеопороза у детского контингента. А также заслуживает внимания в дальнейшем оценка роли индекса относительной плотности костной ткани коленного сустава при компьютерно-томографической денситометрии до операции эндопротезирования в прогнозировании нестабильности имплантата в отдаленном периоде.

При анализе исходов операции эндопротезирования требуется коррекция лечебных мероприятий и проведение комплексной ранней диагностики остеопороза до операции с целью профилактики нестабильности эндопротеза у столь сложной категории пациентов – больных гемофилией.

Подводя итог вышеизложенному, нами разработан алгоритм исследования пациентов с ГА с многоступенчатым и междисциплинарным подходом, где использована оценка состояния МПКТ методами остеоденситометрии, с включением способов компьютерно-томографической денситометрии.

Предложенный многоступенчатый мультидисциплинарный алгоритм лучевого обследования больных гемофилическими артрозами с оценкой

минеральной плотности костной ткани следует использовать на этапах до и после эндопротезирования крупных суставов. Такая последовательность позволит улучшить раннюю диагностику, проводить своевременное лечение пациентов этой категории, а также провести лечение остеопороза предложенным нами способом антиостеопоротической терапии для профилактики переломов перипротезной кости, и, следовательно, снизить риск развития нестабильности.

ВЫВОДЫ:

1. Предложенный способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза коленного сустава методом стандартной рентгенографии, дополненный компьютерной томографией с детализацией рентгено-томографической семиотики различных стадий гемофилических артрозов (ДЧ 96,7%), служит исходным методом в алгоритме лучевой диагностики в предоперационной подготовке к эндопротезированию, влияя на исход хирургического лечения.
2. По данным остеоденситометрии осевого и периферического скелета у пациентов с гемофилическими артрозами до операции эндопротезирования выявлены факторы риска развития нестабильности эндопротеза коленного сустава: снижение на 1,0-2,5 SD BQI при УЗО пяточной кости (OR=34,8; 95% ДИ 1,16-54,41) и МПКТ при ДЭРА позвоночника (OR=28,2; 95% ДИ 6,41-47,3); снижение минеральной плотности перипротезной костной ткани в зоне ROI-3 и ROI-4 при ДЭРА коленного сустава (OR=44,7; 95% ДИ 13,41-68,12); снижение индекса относительной плотности в зонах ROI-7 и ROI-8 при КТ-денситометрии коленного сустава, расцениваемые как предикторы нестабильности имплантата (OR=34,2; 95% ДИ 13,1-115,7), $p < 0,05$.
3. Выявлено влияние исходных денситометрических значений плотности кости на результаты эндопротезирования коленного сустава в отдаленном периоде (2 года) наблюдения:
 - получены отличные (18,5%), хорошие (53,8%) и удовлетворительные (23,1%) функциональные результаты;
 - выявлена высокая корреляционная связь общего нормализованного показателя по шкале KOOS с МПКТ L1-L4 при ДЭРА ($r = +0,976 \pm 0,01$); с МПКТ ПОБК при ДЭРА ($r = +0,806 \pm 0,10$); с МПКТ в зонах ROI-3 ($r = +0,921 \pm 0,05$) и ROI-4 ($r = +0,761 \pm 0,08$) при ДЭРА перипротезной костной

ткани коленного сустава; показателя качества жизни LQ по шкале KOOS с BQI при УЗО пяточной кости ($r = +0,797 \pm 0,10$).

4. Внедрение опросников KOOS, Харриса для оценки функции сустава и функциональной способности больных с гемофилией до и после операции позволяет изучить влияние исходных значений МПКТ на функциональный результат эндопротезирования в отдаленном периоде: выявлена положительная динамика показателя качества жизни после эндопротезирования в отдаленном периоде по шкалам KOOS (от 18% до 89,7%) и Харриса (от 23,9% до 88,5%).
5. Выявленные пороговые значения МПКТ для нестабильности эндопротеза КС, соответствующие при ДЭРА L1-L4 $0,642 \text{ г/см}^2$ (Т-критерий $-1,35 \text{ SD}$); при ДЭРА КС в ROI-3 и ROI-4 соответственно $0,047 \text{ г/см}^2$ и $0,005 \text{ г/см}^2$, а так же значения BQI пяточной кости 45,1%, Т-критерий $-1,78 \text{ SD}$ (Se 91,7%, $-PV$ 87,9%), служат для профилактики и лечения ОП и уменьшения процессов «стрессового ремоделирования» в перипротезной костной ткани, проведения своевременной фармакологической коррекции при исходно низких показателях минерализации кости в области эндопротеза КС.
6. Выявлена положительная тенденция к восстановлению МПКТ за счет угнетения костной резорбции на фоне комплексного лечения остеопороза, улучшающая стабильность эндопротеза в 2 раза.
7. Разработанный алгоритм лучевого обследования пациентов с гемофилическими артрозами, направленный на снижение риска развития остеопороза и связанный с ним несостоятельностью имплантата, основан на междисциплинарном подходе к проблеме эндопротезирования у больных гемофилией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве исходного метода в диагностическом алгоритме предоперационной подготовке к эндопротезированию больных гемофилическими артрозами следует применять предложенный способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза коленного сустава методом стандартной рентгенографии, дополненный компьютерной томографией с детализацией рентгено-томографической семиотики различных стадий гемофилических артрозов
2. Проведенная оценка исходных данных МПКТ методами остеоденситометрии осевого и периферического скелета повышает эффективность хирургического лечения, улучшает функциональные результаты, что снижает риск нестабильности компонентов эндопротеза.
3. Для оценки функции сустава и функциональной способности больных с гемофилией до и после операции эндопротезирования целесообразно использование опросников KOOS, Харриса, которые позволяют изучить влияние исходных значений МПКТ на функциональный результат эндопротезирования в отдаленном периоде.
4. Способ лечения остеопороза, включающий комплекс антиостеопоротических препаратов, способствующих уменьшению костной резорбции без угнетения костеобразования, ускорению процессов восстановления МПКТ в местах повышенной резорбции ($p < 0,05$), включен в алгоритм хирургического лечения и служит для повышения эффективности исходов операции эндопротезирования и качества жизни пациентов с гемофилическим поражением суставов.
5. Выявлены пограничные для нестабильности эндопротеза коленного сустава значения при гемофилических артрозах, служащие для профилактики, лечения остеопороза и проведения своевременного лечения, таким образом,

предупреждения миграции компонентов эндопротеза у пациентов с гемофилией.

6. Предложенный многоступенчатый мультидисциплинарный алгоритм лучевого обследования больных гемофилическими артрозами с оценкой минеральной плотности костной ткани следует использовать на этапах до и после эндопротезирования крупных суставов, что позволит снизить риск развития несостоятельности имплантата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективность дальнейшей разработки темы состоит в исследованиях, направленных на разработку предикторов остеопоротических изменений и связанных с ними осложнений в виде нестабильности при эндопротезировании на ранних стадиях гемофилического артроза.

Заслуживает внимания исследование диагностической ценности метода ультразвуковой остеометрии пяточной кости как безопасного и доступного метода, обладающего высокой корреляцией с другими методами диагностики остеопороза у детского контингента.

Кроме того, вызывает интерес дальнейшая оценка роли индекса относительной плотности костной ткани коленного сустава при компьютерно-томографической денситометрии до операции эндопротезирования в прогнозировании нестабильности имплантата в отдаленном периоде.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алгоритм ведения больных гемофилией [Электронный ресурс]. Утвержден Экспертным Советом Министерства здравоохранения Республики Казахстан. – Протокол № 22 от 11.10.2011г. – Режим доступа: <http://www.rcrz.kz>
2. Алердот, П. М. Нерешенные проблемы в лечении гемофилии / П. М. Алердот // Вестник службы крови России. – 1999. – № 3. – С. 82–84.
3. Амирджанова, В. Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом / В. Н. Амирджанова // Научно–практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60–65.
4. Андреев, Ю. Н. Многоликая гемофилия / Ю. Н. Андреев // Издательство: «Ньюдиамед», 2006. – 232 с.
5. Андреев, Ю. Н. Актуальные проблемы хирургического лечения опорно–двигательной системы у больных гемофилией / Ю. Н. Андреев // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 46, № 3. – С. 65–74.
6. Андреев, Ю. Н. Хирургическое лечение гемофилической артропатий коленного сустава / Ю.Н.Андреев // Сборник материалов зимнего Всероссийского Симпозиума «Коленный сустав» – Москва. –1999. – С. 27.
7. Андреев Ю. Н. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 – 2008) / Ю.Н.Андреев, З.С.Баркаган, Е.И.Буюевич и др. // Гемофилия (ГОСТ Р 52600.3 – 2008). М.: Ньюдиамед, 2009. – 197 с.
8. Андреев Ю. Н. Патогенез и реконструктивно–восстановительная хирургия осложнений гемофилии / Ю. Н.Андреев, А.Д.Бектенов, Е.С.Вишневская и др. // III Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. – М. – Т. 3. – 1991. – С. 649–650.
9. Андреев Ю. Н. Артроскопическая синовэктомия и дибритмент коленного сустава у больных гемофилией / Ю.Н.Андреев, В.Ю.Зоренко, К.А.Пасоян и др. // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 3. – С. 5–8.

10. Андреева Т. А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии / Т.А.Андреева, Е.А.Селиванов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – Т 1, № 9. – С. 32–41.

11. Андреева Т. А. Опыт применения противовоспалительных средств у больных гемофилией / Т.А.Андреева, Т.М.Ханина, О.В.Гарезина и др. // Материалы Всесоюзного совещания «Совершенствование методов диагностики, лечения и диспансеризации больных гемофилией и болезнью Виллебранда». – Барнаул, 1991. – С. 53–55.

12. Ахмедов Б. Р. Рентгенография и магнитно–резонансная томография в диагностике остеоартроза коленного сустава / Б.Р.Ахмедов, Х. З.Гиясов, У.К.Касимова // Молодой ученый. –2014. – № 2. – С. 281–284.

13. Балинов, А. Н. Реабилитация больных гемофилией / А. Н. Балинов // Материалы II Российской межрегиональной конференции по гемофилии (Москва. – 2000) и I межрегиональной конференции Приволжского федерального округа по проблеме гемофилии. – Киров, 2001. – С.96–98.

14. Балинов А. Н. Ортопедическая и хирургическая реабилитация больных гемофилией / А.Н.Балинов, С.А.Садков, Т.А.Чернова и др. // Материалы II Российской межрегиональной конференции по гемофилии (Москва, 2000) и I межрегиональной конференции Приволжского федерального округа по проблеме гемофилии. – Киров, 2001. – С. 15–16.

15. Бараненков А. А. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS / А.А.Бараненков, О.М. Голозубов, В.Г.Голубев и др. // Травматология и ортопедия России. – 2007. – Т. 43, № 1. – С. 26–31.

16. Баранов В. С. Молекулярный анализ генов FVIII, FIX и vWF и особенности ДНК диагностики гемофилии А и В, а также болезни Виллебранда в России и некоторых странах СНГ / В. С.Баранов, М. В.Асеев // Гематология и трансфузиология. – 1996. – № 5. – С. 11–15.

17. Баркаган, З. С. Введение в клиническую гемостазиологию / З.С.Баркаган. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 56 с.

18. Баркаган, З. С. Гемостаз / З.С.Баркаган // Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб. и доп. под ред. А. И. Воробьева. –М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – С. 9–147.
19. Баркаган З. С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза / З. С. Баркаган, Ю. Н.Андреев, В. В. Фёдоров и др. // Руководство по гематологии.М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – С. 47–71.
20. Баркаган, З. С. Протокол ведения больных. Гемофилия: нормативный документ / З.С.Баркаган, А.И.Воробьев, О.П.Плющ и др. // Утвержден заместителем министра здравоохранения и социального развития РФ В.И.Стародубовым 30.12.2005г. – М.:Ньюдиамед, 2006. – 120 с.
21. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. / З. С. Баркаган, А. П. Момот. М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
22. Баркаган, З. С. Патогенетические основы и лучевая диагностика гемофилических синовитов и артропатий / З.С.Баркаган, В.В.Фёдоров, Е.И.Буюевич и др. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1999. – № 3. – С.5–10.
23. Баркаган, З. С. Первый опыт фармакотерапии гемосидероза тканей суставов при гемофилических артропатиях / З.С.Баркаган, Д.В.Федоров // Сибирский медицинский журнал. – 1999. – Т. 13, № 3. – С. 12–15.
24. Батпенов, Н. Д. Результаты эндопротезирования коленного сустава в НИИТО / Н. Д. Батпенов, А. А. Белокобылов, К. Д. Ашимов и др. // Травматология және ортопедия. – 2008. – № 2. – С.65–71.
25. Белая, Ж. Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. «Остеопороз». – 2013. – Т. 38, № 2. – С. 41–29.
26. Брюханов, А. В. Магнитно–резонансная томография в диагностике гемофилических поражений суставов / А. В. Брюханов, В.В. Федоров, Д.Ф. Михальков // Вестник рентгенологии и радиологии. –1998. – № 5. – С. 25–29.
27. Брюханов, А. В. Магнитно–резонансная томография в диагностике и оценке эффективности лечения гемофилических артропатий: дис. ... канд. мед.

наук / А. В. Брюханов. - Барнаул, 1996. – С. 203.

28. Брюханов, А. В. Магнитно–резонансная томография в диагностике поражений суставов у больных гемофилией / А. В. Брюханов // Проблемы физиологии и патологии гемостаза. – Барнаул, 2000. – С.75-78.

29. Брюханов, А. В. Магнитно–резонансная томография в диагностике заболеваний суставов / А. В. Брюханов, А. Ю.Васильев. – Барнаул: Алтайский полиграфический комбинат. – 2001. – 198 с.

30. Брюханов, А. В. Возможности МРТ для диагностики поражений суставов у больных гемофилией / А. В. Брюханов, Д. В. Михальков, З. С. Баркаган и др. // Гематология и трансфузиология. –1996. – Т. 41, № 4. – С. 46–48.

31. Бувеч, Е. И. Пути оптимизации терапии, диспансеризации и реабилитации больных гемофилией при снижении трансфузионной и лучевой нагрузок : дисс. ... докт. мед. наук. / Е. И. Бувеч. – Барнаул, 1996. – 251 с.

32. Бувеч, Е. И. Генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией / Е. И. Бувеч, Е. Ф. Котовщикова и др. // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 26–28.

33. Бурдыгина, Н. В. Минеральная плотность костной ткани по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (in vivo) и нейтронно–активационного анализа (in vitro) у жителей городов Москвы и Обнинска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. В. Бурдыгина. – Москва, 2000. –28 с.

34. Васильев, А. Ю. Ультразвуковое исследование в оценке состояния коленного сустава при деформирующем остеоартрозе / А. Ю. Васильев, И. Б. Климова, Е. А. Шляпак и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. –2001. – № 2. – С. 38–40.

35. Вдовин, В. В. Профилактическое лечение и санаторно–курортная реабилитация детей с гемофилией / В. В. Вдовин, П. В. Свирин, Е. Э. Шиллер и др. // Материалы II Российской межрегиональной конференции по гемофилии (Москва, 2000) и I межрегиональной конференции Приволжского федерального округа по проблеме гемофилии (г. Киров). – 2001. – С. 23–25.

36. Вишневская, Е. С. Рентгеноморфологическая семиотика в диагностике

развития и хирургического лечения гемофилической артропатии : автореф. дис....канд. мед. наук / Е. С. Вишневская. – Москва, 1992. – 23 с.

37. Власов, Е. Б. Значение лучевых методов исследования в оценке степени нарушения статико–динамической функции у больных гемофилией / Е. Б. Власов // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 41, № 5. – С. 23.

38. Вялков, А.И. Основные задачи Международной Декады (The bone and joint decade 2000-2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно–двигательного аппарата в России / А. И. Вялков, Е. И. Гусев, А. Б. Зборовский и др. // Научно–практическая ревматология. – № 2. – С. 4–8.

39. Габуня, Р.И. Компьютерная томография в клинической диагностике / Р. И. Габуня // Руководство для врачей. РАМН / Р. И. Габуня, Е. К. Колесникова. – М., Медицина. – 1995. – 352 с.

40. Гайцхоки, В. С. Молекулярно–генетическая гетерогенность наследственных болезней / В. С. Гайцхоки // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т.43, № 5. – С. 290–300.

41. Гемофилия. Академия здоровья.kz [Электронный ресурс]. №4 (38). – 2015. – С.18–19. – Режим доступа: www.academzdrav.kz

42. Гланц, С.А. Медико–биологическая статистика. – М.: «Практика», – 1999. – 459 с.

43. Голубева М. Г. Состояние системы фибринолиза у больных гемофилией / М. Г. Голубева, М. Г. Григорьева, Л. Н.Якунина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 29–32.

44. Гржимоловский, А. В. Перспективы малоинвазивной хирургии у больных гемофилией / А. В. Гржимоловский, С. Р. Карагюлян, К. И. Данишян // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 21–24.

45. Данилов, И.П. Гемофилия // И. П. Данилов, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко и др. // Медицинские новости. – 2008. – № 13. – С. 20–23.

46. Дашкевич, Э.В. Анализ распространенности гемофилии в Республике Беларусь / Э. В. Дашкевич, Ю. В. Ольховик, М. С. Рудь и др. // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 29–30.

47. Детские болезни: справочник / под редакцией М. В. Чичко. – Минск, 2003. – 231 с.

48. Джаксыбекова, Г. К. Основные показатели травматолого–ортопедической помощи населению Республики Казахстан в 2015 году: сборник / Г. К. Джаксыбекова, Г. Н. Бермагамбетова. – Астана: ДАМЕ, 2016. – 72 с.

49. Долгосрочная стратегия развития Казахстана «Казахстан – 2030» Послание Президента РК Н. Назарбаева народу [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nnch.kz>

50. Ежов, И. Ю. Государственно-частное партнерство как структура для совершенствования оказания высокотехнологичной медицинской помощи / И. Ю. Ежов // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 11, №2. – С. 15–17.

51. Ежов, И. Ю. Тотальное эндопротезирование при переломах и ложных суставах шейки бедренной кости / И. Ю. Ежов, А. А. Корыткин, А. В. Шебашев и др. // Эндопротезирование в России: Всероссийский монотематический сборник научных статей. – Казань; СПб, 2009. – № 5. – С. 101–106.

52. Жулев, Ю. А. Основные проблемы в организации медицинской помощи пациентам с наследственными коагулопатиями на федеральном и региональном уровнях [Электронный ресурс] / Ю. А. Жулев // Материалы VII научно–практической конференции по гемофилии. – Москва. – 2015. Режим доступа: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/Zhulev.pdf>

53. Жулев, Ю. А. Отчет Президента Всероссийского общества гемофилии за 2009–2012 гг. [Электронный ресурс] / Ю. А. Жулев // V съезд Всероссийского общества гемофилии. Режим доступа: <http://www.hemophilia.ru>

54. Журавлев, В. А. Хирургическое и ортопедическое вмешательства у больных гемофилией / В. А. Журавлев, С. А. Садков, С. Г. Порохненко // Геморрагические коагулопатии. – Куйбышев, 1982. – С. 65–78.

55. Завадовская, В. Д. Спектр изменений внутрисуставных структур при гемофилической артропатии по данным магнитно–резонансной томографии / В. Д. Завадовская, Л. М. Огородова Л, Т. В. Жогина и соавт. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 37–43.

56. Завадовская, В. Д. Артросонография в диагностике ревматоидного артрита / В. Д. Завадовская, Т. Б. Петрова, А. В. Ходашинская и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2003 – № 1. – С. 49–53.

57. Захаров, И. С. Дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 13–17.

58. Зозуля, Н. И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии : автореф. дис...докт.мед.наук/ Н. И. Зозуля. – Москва, 2010. – 32 с.

59. Зозуля, Н. И. Инновационные технологии оказания медицинской помощи больным гемофилией / Н.И. Зозуля, Т.А. Андреева // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1 (1). – С. 17.

60. Зозуля, Н. И. Гемофилия, осложненная наличием ингибитора к факторам свертывания крови: создание Всероссийского национального регистра пациентов, анализ проведения домашнего лечения препаратом НовоСэвен в России, экономическая оценка различных видов лечения / Н. И. Зозуля, О. П. Плющ, К. Г. Копылов и др. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2006. – № 2. – С. 17–24.

61. Зоренко, В. Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А) / В. Ю. Зоренко, Г. В. Мишин, Т. В. Северова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2013. – Т. 12, №2. – С. 30–37.

62. Зоренко, В. Ю. Орфанные заболевания [Электронный ресурс] / В. Ю. Зоренко // «Здоровье нации – новая стратегия». – 2015. – №4 (34). – С.51–52. – Режим доступа: <http://zn-ns.ru/gallery/zn%204%202015%2051-52.pdf>

63. Зоренко, В. Ю. Реконструктивно–восстановительное лечение больных

гемофилией: дис. ... докт.мед. наук / В.Ю. Зоренко. – Москва, 2006. –245 с.

64. Зоренко, В. Ю. Многолетний опыт эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией / В. Ю. Зоренко, Т. Ю. Полянская, Е. Е. Карпов и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1(1). – С. 120.

65. Зоренко, В. Ю. 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.

66. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – 270 с.

67. Кадурина, Т. И. Наследственные коагулопатии. – СПб., 2000. –270 с.

68. Кались, А. С. Остеопороз и гемофилия / А. С. Кались, Н. Р. Кеч, Л. Э. Фрайфельд // Боль, суставы, позвоночник. –2012. – Т. 7, №3. – С. 12–21.

69. Калягин, А. Н. Остеоартроз (современные представления о клинике, диагностике и лечении): учебное пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей–курсантов / А. Н. Калягин, Н. Ю. Казанцева; под ред. Ю. А. Горяева. – Иркутск: Иркутский государственный мед. университет, 2005. – 38 с.

70. Каменев, Ю. Ф. Клинические основы противоболевой терапии: природа хронической боли, условия её возникновения и ликвидации / Ю. Ф. Каменев, В. Б. Каменев. – СПб., 2006. –456 с.

71. Карпов, Е. Е. Забрюшинные гематомы при гемофилии / Е. Е. Карпов // Вопросы лечения гемофилии. – 2002. – № 3. – С. 27–29.

72. Качоровский, Б. В. Иммунные нарушения у больных гемофилией / Б. В. Качоровский, В. Е. Логинская, Я. И. Выговская и др. // Терапевтический архив. – 1987. – № 10. – С. 81–85.

73. Климова Е. Е. Изменение метаболизма костной ткани при системном остеопорозе у больных гемофилией / Е. Е. Климова, Д. В. Федоров, К. Н. Бишевский и др. // Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы лучевой диагностики заболеваний костно–суставной системы». – Барнаул, 2007. – С. 76–78.

74. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии // Зозуля Н. И., Свирин П. В.; под редакцией академика В. Г. Савченко. – Москва, 2014. – 41 с.
75. Копылов, К. Г. Персонализированное лечение больных гемофилией А / К. Г. Копылов, А. Н. Баландина, М. А. Кумскова // Гематология и трансфузиология. – 2012. – № 3. – С. 115–116.
76. Копылов, К. Г. «Домашнее лечение концентратом фактора VIII больных гемофилией А» / К. Г. Копылов, О. П. Плющ, Е. Г. Лопатина и др // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2003. – № 2. – С. 15–27.
77. Косякова, Ю. А. Сопряженность воспалительного процесса в суставах и изменение регионарной микроциркуляции в формировании гемофилической артропатии / Ю. А. Косякова, В. А. Кондурцев, И. Л. Давыдкин и др. // Клиническая медицина. – 2015. – № 4. – С. 52–56.
78. Кузьменко, В. В. Психологические методы количественной оценки боли / В. В. Кузьменко, В. А. Фокин, Э. Р. Маттис // Советская медицина. – 1986. – № 10. – С. 44–48.
79. Лебедева, Р. П. Фармакотерапия острой боли / Р. П. Лебедева, В. В. Никода В. В. – М.: Аир–Арт, 1998. – 184 с.
80. Лесняк, О. М. Анализ минимизации и эффективности затрат на профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина Д. / О. М. Лесняк, Ю. Ф. Лесняк // российский семейный врач. – 2004. – № 1. – С. 22–27.
81. Лопатина, Е. Г. Результаты «Домашнего лечения» и качество жизни больных с тяжелой формой гемофилии А и В / Е. Г. Лопатина, О. П. Плющ, К. Г. Копылов // Новое в трансфузиологии. – Москва, 2003. – № 35. – С. 15–26.
82. Лопатина, Е. Г. Оценка изменения качества жизни у взрослых больных гемофилией, находящихся на «Домашнем лечении» / Е. Г. Лопатина, О. П. Плющ, К. Г. Копылов и др. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. – № 2. – С. 14–19.
83. Лысенко, Г. И. Проблема боли в общей врачебной практике: учебно-методическое пособие для семейных врачей / Г. И. Лысенко, В. И. Ткаченко. –

Киев: Медкнига, 2007. – 196 с.

84. Лычев, В.Г. Психологические аспекты больных гемофилией в сравнительном аспекте с другой тяжелой соматической патологией / В. Г. Лычев, И. Е. Бабушкин // Проблемы патологии системы гемостаза: сборник научных трудов. – Барнаул, 2007. – С. 31–134.

85. Магомедов, Х. М. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава / Х. М. Магомедов, Н. В. Загородний, С. С. Никитин // Эндопротезирование в России. – Казань, С–Пб, 2007. – № 3. – С. 222.

86. Мазурин, А. В. Методы оперативного лечения переломов дистального отдела бедренной кости у больных гемофилией / А. В. Мазурин, А. В. Круглов, П.В. Свирин и др. // Материалы I Всероссийского съезда гематологов «Проблемы гематологии и переливания крови». – Москва, 2002. – № 1. – С. 35.

87. Мазурин, А. В. Сонографическая характеристика синовиальной оболочки коленных суставов у больных гемофилией / А. В. Мазурин, П. В. Свирин, В. В. Вдовин и др. // Гематология и трансфузиология. –1996. – № 5. – С. 25.

88. Мазырко, М. А. Сравнительные аспекты лучевой диагностики гемофилических артропатий: автореф. дисс. .. канд. мед. наук/ М. А. Мазырко. – Барнаул, 2001. – 25 с.

89. Макаров, С. А. Изменение минеральной плотности костной ткани вокруг импланта при тотальном бесцементном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями : автореф. дисс...канд. мед. наук / С. А. Макаров. – Москва, 2004. –28 с.

90. Малышев, Ю.А. Проекты Национального Фонда Гемофилии / Ю. А. Малышев // Гемофилия. – 2004. – № 1. – С. 6–7.

91. Мамонов, В. Е. Хирургическое лечение переломов костей конечностей у больных гемофилией: автореф. дис. .. канд. мед. наук / В. Е. Мамонов. – Москва, 2003. – 23 с.

92. Мамонов, В. Е. Методы оперативного лечения переломов дистального отдела бедренной кости у больных гемофилией / В. Е. Мамонов, М. М. Ряшенцев

// Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – № 1. – С. 55.

93. Махмудова, А. Д. Ортопедическое лечение гемофилической артропатии коленных суставов у больных гемофилией / А. Д. Махмудова // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 4. – С. 10–12.

94. Михальков, Д. Ф. Гормональный спектр крови у больных гемофилией / Д. Ф. Михальков, Д. В. Федоров, З. С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 43. – № 4. – С. 20-21.

95. Михальков, Д. Ф. Роль гормональных изменений в развитии остеоартропатий у больных гемофилией по данным лучевой и лабораторной диагностики: автореф. дисс... канд. мед. наук / Д. Ф. Михальков. – Барнаул, 1997.– 22 с.

96. Мишин, Г. В. Тотальное эндопротезирование коленного сустава модульным эндопротезом [Электронный ресурс] / Г. В. Мишин, В. Ю. Зоренко, В. Е. Мамонов и др. – Режим доступа: www.infomedfarmdialog.ru/files/gematol/2009/tezis

97. Можаяев, В. И. Лечение гемоторакса у больного гемофилией А / В. И. Можаяев, И. Г. Дуткевич, Б. Г. Декстер // Вестник хирургии. – 1991. – № 6. – С. 79–80.

98. Момот, А. П. Патология гемостаза / А. П. Момот // Принципы и алгоритмы клиничко–лабораторной диагностики.– СПб.: ФормаТ., 2006. – 208 с.

99. Назаренко, Г. И. Коксартроз: восстановительное лечение и послеоперационная реабилитация / Г. И. Назаренко, В. А. Епифанов, И. Б. Героева – М: Медицина, 2005. –144 с.

100. Новикова, Э. З. Рентгенологические изменения при заболеваниях системы крови. – М.: Медицина, 1982. – 256 с.

101. Новые аспекты диагностики при гемофилии по результатам исследования Самарского ГМУ / Самарская Региональная Организация Общероссийской Благотворительной Общественной Организации Инвалидов Всероссийского Общества Гемофилии [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http:// hemosamara.ru](http://hemosamara.ru)

102. Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» / Приказ МЗ РК от 26 июля 2012 года № 501 О внесении изменений в приказ и.о. МЗ РК от 6 ноября 2009 года № 666 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://online.zakon.kz>

103. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской – 2-е изд., перераб. и доп. серия «Клинические рекомендации». – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 272 с.

104. Пархоменко, М. А. Высокие технологии [Электронный ресурс] – 2011. – Режим доступа: kazpravda.kz

105. Пивоварова, И. А. Свернуть кровь по новому [Электронный ресурс] / И.А. Пивоварова // Научно–популярный журнал «Доброго здоровья». – № 8. – 2013. – Режим доступа: <http://dzm.kz>

106. Пивоварова, И. А. Клинический протокол диагностики и лечения наследственного дефицита факторов VIII или IX (Гемофилия) / И. А.Пивоварова, Р. З. Боранбаева, Л. Г. Тургунова и др. // Экспертный совет Республиканского центра развития здравоохранения МЗ и СР РК. – 2015 г., протокол № 12. – 47 с. – Режим доступа: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015

107. Плющ, О. П. Экономическая оценка лечения эпизодов кровотечений легкой и умеренной степени тяжести у пациентов с ингибиторной формой гемофилии в России / О. П. Плющ, К. Г. Копылов, Н. И. Зозуля и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 16–23.

108. Плющ, О. П. Гемофилия. Стандарты лечения / О. П. Плющ, К. Г. Копылов, Л. М. Кудрявцева и др. // Проблемы гематологии. – 2006. – № 1. – С. 58–59.

109. Протокол ведения больных «Гемофилия». Москва: Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – Т. 3 – С.18–74.

110. Протокол ведения больных «Эндопротезирование коленного сустава». [Электронный ресурс] / Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии

по вопросам развития здравоохранения № 18 МЗ РК от 19 сентября 2013 года. 2013. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease>

111. Прохорова, Е. Г. Радиоизотопный метод оценки минерализации кости / Е. Г. Прохорова, Е. В. Жияев, Е. А. Гордейцева // Радиология – практика. – 2011. № 4. – С. 34–40.

112. Распопова, Е. А. Пути оптимизации восстановительной ортопедической терапии и функциональной реабилитации больных гемофилией при снижении трансфузионных нагрузок : автореф. дис...докт. мед. наук/ Е. А. Распопова. – Москва, 1991. – 31 с.

113. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2008 № 2053–р. г. Москва – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://rg.ru/2009/01/14/perechen-dok.html>

114. Рахимжанова, Р. И. Организация высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с гемофилическими артропатиями в Казахстане / Р. И. Рахимжанова, Е. Т. Жунусов, Ж. С. Абдрахманова и др. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – Т. 47, № 4. С. 26–38.

115. Рахимжанова, Р. И. Радиологические аспекты диагностики ОП и остеопенического синдрома / Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенов, Ж. Х. Хамзабаев и др. // Всероссийская научно–практич. конф. «Новые технологии в лечении и реабилитации больных с патологией суставов». – Курган, 2004. – С. 42–44.

116. Рахимжанова, Р. И. Лучевая диагностика и эндопротезирование коленных суставов при гемофилических артропатиях у жителей Казахстана / Р. И. Рахимжанова, Ж. С. Абдрахманова, Е. Т. Жунусов и др. // Терапевтический архив. –2014. –№ 5. – С. 83–87.

117. Рахимжанова, Р. И. Способ лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава / Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенов, Ж. С. Абдрахманова // (инновационный патент № 25260, 2010 г.).

118. Рахимжанова, Р. И. Рентгеновская денситометрия позвоночника и ультразвуковая денситометрия пяточной кости у больных с патологией коленного сустава / Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенов, А. А. Белокобылов // Травматология жане ортопедия. – 2007. – Т. 1, №2 (12). — С. 39.

119. Рахимжанова, Р. И. Оценка уровня минерализации пяточной кости методом ультразвуковой денситометрии при эндопротезировании коленного сустава / Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенов, К. М. Смаилова // Сборник материалов 51-ой итоговой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, 5-6 мая 2009 г. – Астана, 2009. – С. 104-105.

120. Рахимжанова, Р. И. Роль экстраскелетных факторов и остеоденситометрических показателей в оценке риска переломов позвоночника / Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенов, Ж. Х. Хамзабаев и др. // Медицинская визуализация. – Москва, 2006. – № 6. – С. 14–20.

121. Рахимжанова, Р. И. Комплексная лучевая диагностика при гемофилических артропатиях до и после эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией, пролеченных на базе Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи г. Астана / Р. И. Рахимжанова, Н. К. Касимов, Е. Т. Жунусов и др. // Материалы IV Евразийского радиологического форума. – Астана, 2011. – С. 9–15.

122. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов. Гемофилия [Электронный ресурс]: справочник в 2-х томах «Семейный врач. Терапевт» том 2; под редакцией А. Н. Беловола, Г. Д. Фадеенко, О. Я. Бабака. –2015. – Режим доступа: <http://www.dovidnyk.org/dir/13/63/805.html>

123. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

124. Рейнберг, С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. [Электронный ресурс]. – М.: Медгиз, 1964. – Том II - 573 с. – MegaCoder, 2017. Режим доступа: <http://med-books.by/diagnostika>

125. Риггз, Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б. Л. Риггз, Л. Д. III Мелтон – М.: Изд-во «БИНОМ», 2000. – 560 с.

126. Родионова, С. С. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии / С. С. Родионова, Т.М. Андреев, С.П. Миронов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – №1. – С. 3-7.

127. Родионова, С. С. Остеопороз в структуре патологии опорно-двигательного аппарата / С.С.Родионова // Травматология және ортопедия. – 2004. – № 2. – С. 120–121.

128. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз / Л. Я. Рожинская // Практическое руководство для врачей. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – С. 195.

129. Романовсков, Ю. Ф. Оценка эффективности лечения гемофилических артропатий с помощью лучевых методов исследования: автореф. дисс...канд. мед. наук/ Ю. Ф. Романовсков. – Москва, 2010. - С. 32.

130. Романовсков, Ю. Ф. Рентгенологическая оценка эффективности лечения гемофилических артропатий / Ю. Ф. Романовсков, В. В. Федоров // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 2 . – С. 10.

131. Романовсков, Ю. Ф. Значение лучевых методов исследования в определении эффективности лечения гемофилических артропатии / Ю. Ф. Романовсков, К. П. Фёдоров // Материалы ежегодной конференции ДиаМА «Актуальные проблемы деятельности консультативно–диагностических центров». – Екатеринбург, 2007. – С. 68–69.

132. Романовсков, Ю. Ф. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных тяжёлой формой гемофилии / Ю. Ф. Романовсков, Д. В. Худолей, К. С. Савенков // Материалы VII всероссийского научного форума «Радиология». – Москва, 2006. – С. 205–206.

133. Романовсков, Ю.Ф. Оценка эффективности лечения гемофилических артропатий с помощью лучевых методов исследования / Ю. Ф.Романовсков, М. А. Мазырко, К. П. Фёдоров и др. // Гематология и трансфузиология. –2007. –№ 3. –С. 13–17.

134. Руководство по гематологии: в 3 томах. Т.3 / Под редакцией А. И. Воробьева. 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.

135. Румянцев, Ю. И. Лучевая диагностика осложнений эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / Ю. И. Румянцев // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – Т.2, № 5. – С. 1–4.

136. Рыбалова, Т. Г. Плазматические препараты – природный тип факторов крови. Пресс-конференция, 2015, Алматы [Электронный ресурс] / Т. Г.Рыбалова // Национальный пресс-клуб – Режим доступа: <http://www.zakon.kz>

137. Рыбалова, Т. Г. Защита интересов больных. Проблемы и решения [Электронный ресурс] / Т. Г.Рыбалова // Казахстанский фармацевтический вестник, 2009. – Режим доступа: <http://pharmnews.kz>

138. Ряшенцев, М. М. Корригирующая надмышцелковая остеотомия коленного сустава у больных гемофилией: автореф. дисс...канд. мед. наук/ М. М. Ряшенцев. – Москва, 2000. – 32 с.

139. Садыкова, Н. В. Синовиортез с рифампицином у больных гемофилией: автореф. дисс...канд. мед. наук/ Н. В. Садыкова. – Москва, 2005. –31 с.

140. Саломашкина, В. В. Исследование мутаций в гене фактора VIII у пациентов с Гемофилией А / В. В. Саломашкина, О. С. Сурин, В. Л. Пшеничникова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – № 61 (1) – С. 172.

141. Синовит. Медицинская энциклопедия [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.knigamedika.ru>

142. Скляренко, Л. Е. Рентгенологические проявления кровоизлияний в мягкие ткани при гемофилии / Л. Е. Скляренко // Клиническая рентгенология. – 1980. – № 11. – С. 89–93.

143. Скляренко, Л. Е. Рентгенодиагностика гемофилических поражений опорно–двигательного аппарата: автореф. дис...кан. мед. наук/ Л. Е. Скляренко. – Киев, 1984. –29 с.

144. Скляренко, Л. Е. Синовэктомия коленного сустава как профилактика гемофилических артропатий / Л. Е. Скляренко, А. И. Волошин // Ортопедия и травматология. –1991. –№ 1. – С. 35–39.

145. Смаилова, К. М. Комплексная лучевая оценка костного метаболизма при

эндопротезировании коленного сустава / К. М. Смаилова // Астана Медициналық журналы. – 2007. – № 5. – С. 78.

146. Солдатенков, В. Е. Гипергомоцистеинемия у больных гемофилией: возможный генез и влияние на течение заболевания / В. Е. Солдатенков, В. Д. Каргин, С. И. Капустин // Гематология и трансфузиология. – 2016. – №61 (1). – С. 69.

147. Спичак, Л. В. Анализ анамнестических и клинических данных больных с асептическим некрозом головки бедренной кости / Л. В. Спичак // Консилиум. – 2010. – № 6. – С. 22–24.

148. Сторчак, Е. А. В г.Алматы открылся первый в стране детский центр гемофилии [Электронный ресурс] / О выступлении Президента Общественного Объединения «Казахстанская Ассоциация инвалидов – больных гемофилией» Рыбаловой Т. Г. – Режим доступа: www.ktk.kz

149. Стратегия развития Республики Казахстан до 2030 года [Электронный ресурс] / Информация РГУ «Служба центральных коммуникаций» Министерства информации и коммуникаций РК – Режим доступа: сайт <http://ortcom.kz>

150. Таранина, Т. С. Рентгеноморфологические особенности поражения суставов у больных гемофилией / Т. С. Таранина, В. В. Федоров, Е. А. Чанцева // Материалы Всесоюзного совещания «Совершенствование методов диагностики, лечения и диспансеризации больных гемофилией и болезнью Виллебранда». – Барнаул, 1991. – С. 45–46.

151. Тенцова, И.А. Состояние сердечно–сосудистой системы у больных гемофилией. / И. А. Тенцова, В. А. Атопков, С. В. Модел // Проблемы гематологии и переливания крови. –2002. – № 1. – С. 86.

152. Титов, А.Г. Наш опыт тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных гемофилией / А. Г. Титов, В. Е.Солдатенков, В. В. Бураков и др. // Травматология и ортопедия. –2006. – № 2. – С. 280–281.

153. Титов, А. Г. К вопросу об особенностях хирургической техники при корригирующих остеотомиях у больных гемофилией / А. Г. Титов, В. Е. Солдатенков, Д. В. Каргин // Материалы Российской научно–практической

конференции. – Санкт–Петербург, 2004. – С. 105.

154. Третьякова, О. С. Гемофилия у детей: этиопатогенез, клинические проявления, диагностические подходы / О. С. Третьякова // Детский лекарь. – 2012. – № 3–4 (16–17). – С. 26–35.

155. Федоров, В. В. Комплексная рентгено- и радионуклидная диагностика и оценка эффективности лечения поражений опорно–двигательного аппарата у больных гемофилией : автореф. дис... док. мед. наук/ В. В. Федоров. – Москва, 1992. – 29 с.

156. Федоров, В. В. Лучевая диагностика и оценка эффективности лечения поражения опорно–двигательного аппарата у больных гемофилией / В. В. Федоров, Д. Ф. Михальков, А. В. Брюханов и др. // Тезисы доклада научно–практической конференции «100 лет открытия рентгеновских лучей». – Кемерово, 1995. – С. 180–181.

157. Федоров, В. В. Комплексная лучевая диагностика гемофилических артропатий / В. В. Федоров, Д. Ф. Михальков, А. В. Брюханов и др. // Гематология и трансфузиология. – 1995. – № 5. – С. 26–27.

158. Федоров, Д. В. Патогенез, диагностика и новые подходы к терапии гемофилических артропатий: дисс...докт.мед.наук / Д. В. Федоров. – Барнаул, 2000. – 183 с.

159. Федоров, В. В. Патогенетические основы и лучевая диагностика гемофилических синовитов и артропатий / В.В. Федоров, З.С. Баркаган, Д. В. Федоров, Беувич Е.И. – Проблемы гематологии и переливания крови. – 1999. – №3 – С. 5-10.

160. Федорова, З. Д. Гемофилия, и ее лечение. – М., 1977. – 183 с.

161. Форраи, Е. Рентгенология гемофилических артропатий / Е. Форраи // Будапешт, Академия наук Венгрии. – 1981. – С. 152.

162. Хамзабаев, Ж.Х. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия: методика исследования и интерпретация результатов / Ж.Х.Хамзабаев, Н.Д.Батпенов, Р.И.Рахимжанова и др. // Методические рекомендации. Астана. – 2005. – С.38.

163. Цапина, Т. Н. Качество жизни больных остеоартрозом / Т. Н. Цапина, Ш. Ф. Эрдес, К. Ш. Слизкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. С. 20–22.

164. Чанцев, А. В. Методика контролируемой локальной инвазивной терапии гемофилических артропатий с учётом изменения свойств суставного содержимого.: дис. ... канд. мед. наук/ А. В. Чанцев. – Барнаул, 1994. – 184 с.

165. Чанцев, А.В. Инвазивная локальная терапия гемофилических артропатий / А. В.Чанцев, Е. А. Распопова, В. М. Екимов // Материалы Всесоюзного совещания «Совершенствование методов диагностики, лечения и диспансеризации больных гемофилией и болезни Виллебранда». – Барнаул, 1991. – С. 75–76.

166. Чегуров, О. К. Оценка функционального статуса у больных с различными этиопатогенетическими вариантами коксартроза III стадии / О. К. Чегуров, С. В. Колесников, Э. С. Колесникова и др. // Гений ортопедии. – 2013. – № 4. – С. 44–48.

167. Чемис, А. Г. Синовииортез с рифампицином в лечении хронического синовита у больных гемофилией / А. Г. Чемис // Гематология и трансфузиология. –2002. – Т. 47, № 3. – С. 18–19.

168. Чернов, В. М. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых (аналитический обзор литературы) / В. М Чернов, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5–15.

169. Чечурин, Р. И. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии осевого скелета и ультразвуковой денситометрии пяточной кости / Р. И. Чечурин, А. С. Аметов, М. П. Рубин. // Остеопороз и остеопатии. –1999. – № 4. –С. 7–10.

170. Шавлохов, В. С. Успешное хирургическое лечение гигантской пахово–мошоночной грыжи у больного с ингибиторной формой гемофилии А / В. С. Шавлохов, М. А. Силаев, Т. Ю. Полянская и др. // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, №3. – С. 50–51.

171. Шехтер, А. И. Термография в диагностике заболеваний некоторых органов / А. И. Шехтер, Л. Г. Розенфельд, Н. К. Тернова и соавт. // Вестник рентгенологии и радиологии. –1987.– № 1. – С. 70–76.

172. Шостак, Н. Заболевания опорно–двигательного аппарата [Электронный ресурс] / Н. Шостак. // Фармакологический вестник. –2013. – №5. – С.40–45. – Режим доступа: <http://promo-med.ru>

173. Шутов, С. А. Стратегия хирургической помощи больным гемофилией: автореф. дисс...докт.мед.наук/ С. А. Шутов. – Москва, 2015. – 41 с.

174. Шутов, С. А. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией / С. А. Шутов, К. И. Данишян, С. Р. Карагюлян и др. // Вестник службы крови России. – 2015. –№ 2. – С. 68–73.

175. Шутов, С.А. Особенности лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у больных гемофилией / С. А. Шутов, С. Р. Карагюлян, К. И. Данишян // Хирургия. – 2014. – № 3. – С. 25–31.

176. Шутов, С. А. Сочетанные хирургические вмешательства у больных гемофилией / С. А. Шутов, С. Р. Карагюлян, В. Ю. Зоренко // Вестник службы крови России. – 2012. – № 4. – С. 41–45.

177. Шутов, С. А. Лечение посттравматического гемоторакса у больного гемофилией А / С. А. Шутов, В. С. Шавлохов, С. Р.Карагюлян // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2003. – № 3. – С. 26–30.

178. Эндопротезирование при гемофилии [Электронный ресурс]. Эндопротезирование для людей с гемофилией, 2013. – Режим доступа: [gemofiliya-ua.ru](http://gemofiliya.ua.ru).

179. Эрдес, Ш. Ф. Вопросник SF–36 и использование его при ревматоидном артрите / Ш. Ф. Эрдес // Научно–практическая ревматология. – 2003. – № 8. – С. 7–52.

180. Acquired haemophilia A. Dr. Helen Chan Specialist in Haematology and Haematological Oncology. Man Hong. October – 2012.

181. Addiego, J. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with

low purity factor VIII / Addiego J., Kasper C. et al. // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 462–464.

182. Agarwal, S. The prevalence of heparinlike effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation / Agarwal S., Senzolo M., Melikian C. et al. // *Liver Transplantation*. – 2008 – N 14 – P. 855–860.

183. Aledort, L. Hematologic Management and Surgery in Hemophilia / Aledort L. // *M. Sinai. J. Medicine*. – 1977. – V.44. – N 3. – P.371–373.

184. Amir, T. Assessment: WOMAC. Arthrosis evaluation / Amir T. // *Physiotherapia*. –2007. – N 6. – P. 36–37.

185. Anderson, R. T. Critical review of the international assessments of health-related quality of life / R. T. Anderson, N. K. Aaronson, D. Wilkin // *Qual. Life Res*. – 1993. – Vol. 2, N 6. – P. 369–395.

186. Andrejev, J. N., Klimansky W. A. Die chirurgische Behandlung von Hamophiliekranken (pathogenetische Bedeutung). Hamophilie Diagnostic, Genetic, Therapie, Prophylaxe und Rehabilitation: II Symposium mit internationaler Betelung. – Potsdam. - 1977. – P. 256–261.

187. Antovic, J. Total thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen and pro-TAFI in patients with haemophilia A / Antovic J., Schulman S., Eelde A., Blomback M. // *Haemophilia*. – 2001. – N7 (6): 557 – P. 60.

188. Arnold, W. D. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management / W.D. Arnold, M.W. Hilgartner // *J. Bone and Joint Surg. (Am)*. –1997. – N 59. – P. 87–305.

189. Arnold, W. D. Hemophilic arthropathy. J/ W. D. Arnold, M. W. Hilgartner // *Bone and Joint Surg*. 1977. – N 59. – P. 287.

190. Astermark J. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized / J. Astermark, P. Petrini, L. Tengborn et al. // *Br. J. Haematology*. – 1999. – N 105.1109. – P. 13.

191. Ayral, X. Chemical synoviorthesis with osmic acid in hemophilia / Ayral X. // *Haemophilia*. –2001. N 7 (suppl. 2). - P. 20–25.

192. Balkan, C. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from

one centre / C. Balkan, K. Kavakli, D. Karapinar // *Haemophilia* – 2005. – N 11. - P. 463–467.

193. Bellegard, L. M. Ultrasound in knee sub–acute hemophilic arthropathy. L. M. Bellegard, E. B. Caetano // *Acta ortop. bras.* – 2006. – V. 14. – № 4. – P. 231–232.

194. Biere–Rafi, S. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients / S. Biere–Rafi, M. A. Baarslag, M. Peters et al. // *Thromb Haemost* –2011. –N 105. P. 274–278.

195. Biere–Rafi, S. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. / S Biere–Rafi, A Tuinenburg, BW Haak et al. // *J Thromb Haemost* – 2012. – N 10. - P. 30–37.

196. Bohn, R. L. Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. R. L. Bohn, W. Schramme, M. Bullenger et al. *Haemophilia* (2004). – N 10 (Supplement 1). – P. 2–8.

197. Bullinger, M. Quality of life assessment in haemophilia / M. Bullinger, S. Von Mackensen // *Haemophilia*. 2004. N 10 (Supplement 1). - P. 9–16

198. Butcher, J. H. Fatal postoperative pulmonary embolism in mild haemophilia / J.H. Butcher, K.J. Pasi // *Haemophilia*. – 2006. – N 12 (2). - P. 179–182.

199. Butler, R., McClure, W., Wulff, K. Practice patterns in haemophilia A therapy – a survey of treatment centres in the United States. / R. Butler, W. McClure, K. Wulff // *Haemophilia* – 2003. – N 5. - P. 549–554.

200. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, first Edition, June – 2007.

201. Cardona, J. M. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a metaanalysis of published clinical trials / J.M. Cardona, E. Pastor // *Osteoporosis Int.* –1997. – Vol. 7. – P. 165–174.

202. Castaman, G. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopress in in adult patients with mild hemophilia A / Castaman G., Mancuso M.E., Giacomelli SH. et al. // *J. Thromb Haemostat.* – 2009. – N 7 (11). – P.18–24.

203. Cawthorn, K. M. Blood coagulation in hemophilia A and hemophilia C / K.

M. Cawthern, van it C.Veer, J. B. Lock et al. // Blood. –1998, Jun 15. – N 91 (12): 4581.–P. 92.

204. Collins Peter, W. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). / Collins Peter W, Chalmers E, Daniel P. at al. // British Journal of Haematology. – 2013. - Volume 160, Issue 2. – P. 153–170.

205. Colvin, B. T. European principles of haemophilia care. Inter Disciplinary Working Group / Colvin BT, Astermark J, Φ.ischer K et al. - Haemophilia –2008. –N14 (2). P. 361–74.

206. Coppola, A. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia / Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. // Semin Thromb Hemost – 2010. – N36. P. 91–102.

207. Coppola, A. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies / Coppola A., Franchini M., Makris M. et al. // Haemophilia. – 2012. – P. 123–130.

208. Dara, S.I. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy / Dara S.I., Rana R., Afessa B. et al. // Crit Care Med. –2005; 33: 2667–2671.

209. Dauty, M. Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: a single–center study / Dauty M., Sigaud M., Trossaert M. et al. // J Bone Spine. - 2007. – N74 (2). P. 179–183.

210. De Moerloose, P. Recommendations for assessment, monitoring and follow–up of patients with haemophilia / De Moerloose P, Fischer K, Lambert T et al. // Haemophilia – 2012. –N 18.3. – P. 19–25.

211. DePalma, A.F. Hemophilic arthropathy. – Clinic. Ortopedia. –1967. – Vol. 52. – P. 145–165.

212. Deguchi, W. Therapy in Hemophiliacs / W. Deguchi //Acta Haematology. JPN – 1982. – Vol. 45. – P. 962– 974.

213. Deneuville, M. Morbidity of percutaneous tube thoracostomy in trauma patients / Deneuville M. // Eur J Cardiothorac Surg – 2002. – N 22. - P. 673–678.

214. Dentali, F. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists / F. Dentali, C. Marchesi, M. G. Pierfranceschi et al. // *Thromb. Haemost.* – 2011. – N 106. P. 429–438.

215. Dolan, G. Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood / G. Dolan // *Haemophilia*. – 2009. – N 15 (Suppl. 1). – P. 20–27.

216. Doria, A.S. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group / Doria A. S., Babyn P. S., Lundin B., Kilcoyne R. F., Miller S., Rivard G. E., Moineddin R., Pettersson H. // *Haemophilia*. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P.503–513.

217. Ehrich, E. W. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis / Ehrich E. W. et al. // *J. Rheumatology*. – 2000. – Vol. 27. – P. 2635–2641.

218. Fr. V. de Putte, D. E. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients / Fr.V.de Putte D. E., Fischer K. et al. // *Thromb Res* – 2012. – N 130. – P. 157–162.

219. Franchini, M. The use of desmopressin in mild hemophilia A / Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. // *Blood Coagul fibrinolysis*. – 2010. – V. 21(7). - N 615. – P. 9.

220. Gallacher, S. J. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study / S. J.Gallacher, C. Deighan, A.M. Wallace et al. // *Oxford University Press QJM*. – 1994. – Vol.3, N 87. – P. 5–9.

221. Girolami, A. Non-catheterassociated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases A. Girolami, R. Scandellari, E. Zanon et al. // *J. of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2006. – V. 21. – №3. – P. 279–284.

222. Gluer, C.–C. Quantitativer Ultraschall / Gluer C.–C., Barkmann R. // *Der Radiologe*. – 2006. – V. 46. – N 10. – P. 861–869.

223. Goddard, N.J. Diagnosis of haemophilic synovitis / N. J. Goddard, H. Mann // *Haemophilia*. – 2007. – Vol.13, N 3. – P. 14–19.

224. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. www.WFH.org

225. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2nd edition. –2005 г. www.WFH.org

226. Hakobyan, N. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene / Hakobyan N., Kazarian T., Jabbar A. A., Jabbar K. J., Valentino L. A. // *Blood*. - Vol. 104, N 7. –P. 2060–2064.

227. Hakobyan, N. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency / N. Hakobyan., T. Kazarian, A. Valentino // *Haemophilia*. – 2005. – Vol.11, N 3. –P. 227–232.

228. Harris, S. Exercise may decrease further destruction in the adulthaemophilic joint / Harris S., Boggio L. N. // *Haemophilia*. –2006. – Vol.12, N 3. – P. 237–240.

229. Hedner, U. Congenital Hemorrhagic Disorders: New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Hemophilia / U. Hedner, D. Ginsburg, J. M. Lusher, KA High // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. –2000. – P. 241–265.

230. Heeg, M. Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients / M. Heeg, K. Meyer, W.M. Smid et al. // *Haemophilia*. –1998. – Vol. 4, N 5. – P. 747–751.

231. Hemophilia. Second edition / E. Berntorp (editor), J. Astermark, S. Lethagen, K. Lindvall, R. Ljung, M. Mikaelsson, C. Petersson // Octafarma Nordic AB, Stockholm, Sweeden. – 2004.

232. Hermans, C. European Haemophilia Therapy Standardisation Board.Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations / Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G // *Haemophilia*. – 2009 May. – N15 (3). – P. 639–58.

233. Heyer, L. W. Factor VIII inhibitor: structure and function in autoantibody and hemophilia A patients / Heyer L. W. // *Semin. Hematol* – 1994. – Vol. 31, N2. - P.3.

234. Hoots, W.K. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A / Hoots W. K., Nugent D. J. // *Of Thromb. Haemostat*. – 2006. – Vol. 96, N4. – P. 433–440.

235. Hopman–Rock, M. Quality of life in elderly subjects with pain in the hip or knee / Hopman–Rock M., Kraaimaat F. W., Bijlsma J. W. // *Qual. Life Res*. – 1997. –

Vol. 6, N 1. – P. 67–76.

236. ICRS Cartilage injury evaluation package. Proceedings of ICRS 2000 Standards Workshop at Schloss Münchenwiler. Switzerland, January 27-30. – 2000. – P. 16.

237. Idy–Peretti, I. MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee: classification and evolution of the subchondral cysts / Idy–Peretti I., Le Balc'h T., Yvart J., Bittoun J. // *Magn. Reson. Imaging*. – 1992. – Vol. 10, N 1. – P. 67–75.

238. Ingram, G. I. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages / Ingram G. I., Dykes S. R., Creese A. L., et al. *Clinic Lab Haematology* – 1979. –1 (1):.13–27.

239. Jarry, J, Biscay D, Lepront D, Rullier A, Midy D. Spontaneous intramural haematoma of the sigmoid colon causing acute intestinal obstruction in a haemophiliac: report of a case / Jarry J, Biscay D, Lepront D, Rullier A, Midy D. // *Haemophilia*. – 2008.– N 14:383. – P. 4.

240. Jones, J. J., Kitchens C. S. Spontaneous intra–abdominal hemorrhage in hemophilia. *Arch Intern. Med*. –1984. –144(2): 297–300.

241. Kanis, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. – 2002. –Vol. 359, N 9321. – P. 1929–1936.

242. Kanis, J.A., Delmas P.D., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // *Osteoporos. Int*. –1997. –Vol. 7, N 4. – P. 390–406.

243. Kasper, C. K. Towards achieving global haemophilia care—World Federation / Kasper C. K., Aledort L., Aronson D., et al. // *Hemophilia programmes*. – *Haemophilia*. –1998.– Jul; 4(4): 463. – P. 73.

244. Katsumi, A. Recurrent intramural hematoma of the small intestine in a severe hemophilia A patient with a high titer of factor VIII inhibitor: a case report and review of the literature. / Katsumi A, Matsushita T, Hirashima K. / *Int J Hematol*. – 2006. – N 84 (2):166 – 9.

245. Kaufert, JM. Social and psychological responses to home treatment of hemophilia. *J.Epidemiol Community Health*. –1980. –34; 194–200.

246. Kellgren, J.H. Atlas of standard radiographs / J. H Kellgren, M. Jeffrey, J. Ball // Oxford: Blackwell Scientific. – 1963. – P. 572.

247. Kilcoyne, R. F. Evolution of the imaging tests in hemophilia with emphasis on radiography and magnetic resonance imaging / Kilcoyne R. F., Lundin B., Pettersson H. // Acta Radiologica. – 2006. – N 47. – P. 287–296.

248. Kilcoyne, R.F. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI finding / Kilcoyne R. F., Nuss R. // Haemophilia. – 2003. – N 9 (Suppl. 1). – P. 57–64.

249. Kilcoyne, R. F. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis / Kilcoyne, R.F., Nuss R., Rivard G.E., Murphy J. // Haemophilia. –2000. – N 6 (6). - P. 658–663.

250. Kitchens, C.S. Emergency acute appendicitis in a patient with hemophilia A / Kitchens C.S., McCoy III H.E. // J. Abdominal Emergency Med. –2004. - N24 (1). – P. 125–128.

251. Klukowska, A., Czymy, Z., Laguna, P. et al. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia / Klukowska A., Czymy Z., Laguna P. et al. // Haemophilia. –2001. –Vol. 7, N 3. – P. 286–292.

252. Kyrle, P. A. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism / Kyrle P. A., Minar E., Hirschl M. et al. // N.Engl. J. Medicine. – 2000. – N 343. – P. 457–462.

253. Lacroix–Desmazes, S. Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in hemophilia A / Lacroix–Desmazes S., Navarrete A.M., André S. et al. // Blood. –2008 Jul 15. – Vol. 112 (2). - N 240. – P. 9.

254. Lawrence, J.S., Bremner, J.M., Bier, F. Osteoarthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes / Lawrence J.S., Bremner J.M., Bier F. // Ann. Rheum. Dis. – 1966. – Vol. 25. - P. 1–2.

255. LeBlanc, K. E. Jejuno–jejunal intussusception in a hemophiliac: a case report. / K. E. LeBlanc // Ann Emerg Med. – 1982. – Mar. - Vol. 11(3). N 149. – P. 51.

256. Lenting, P. J. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure

and function / Lenting P. J., van Mourik J. A., Mertens K. // *Blood*. – 1998. – Dec 1. - Vol. 92(11). - N 3983. – P. 96.

257. Lequesne, M. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. Lequesne M., Brandt K., Bellamy N. et al. *J. Rheum*, – 1994. – N 21. – P. 65–73.

258. Lopatina, E. G., Plyushch, O. P., Kopylov, K.G. «Change of quality of life in patients with hemophilia on home treatment»/Abstracts of the XXVI–th WFH Congress / Lopatina E. G., Plyushch O. P., Kopylov K. G. // *Haemophilia*. – 2004. - N 10 (3). – P. 117.

259. Lundin, B. Compatible scales for progressive and additive MRI assessment of haemophilic arthropathy / Lundin B., Babin P., Doria A.S. et al. // *Haemophilia*. –2005. – 11. – P. 109–115.

260. Lundin, B. International Prophylaxis Study Group. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy / Lundin B., Babyn P., Doria A. S., et al. // *Haemophilia*. – 2005. –Vol. 11, N 2. –P. 109–115.

261. Lunt, M. Variations in bone density in Europe and the risk of spinal deformity // Lunt M., Adams J., Benevolenskaya L. et al. // *Bone*. – 1995. – Vol. 16. – P. 118.

262. Mannucci, P. M. How I treat age–related morbidities in elderly persons with hemophilia / Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser–Bunschoten EP. // *Blood* –2009. – N114. - P. 5256–5263.

263. Markis, M. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease / Markis M., Colvin B., Gupta V. e al. // *Thromb. Haemost.* –2002. – Vol. 88 (3). – N 387. - P. 8.

264. Mathew, P. Isotopic synovectomy with P–32 in paediatric patients with haemophilia / Mathew P., Talbut D. C., Frogameni A., et. al. // *Haemophilia*. –2000. – Vol. 6, N 5. – P. 547–555.

265. Mejia–Carvajal, C. The impact of joint bleeding and synovitis on physical ability and joint function in a murine model of haemophilic synovitis / Mejia–Carvajal C., Hakobyan N., Enockson C., Valentino L.A. // *Haemophilia*. – 2008. – Vol. 14, N 1. – P. 119–120.

266. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / Pain. –1975. – N 1 (3). - P. 277–299.

267. Merchan, E.C. Ultrasound in the diagnosis of the early stages of hemophilic arthropathy of the knee / Merchan E.C., De Orbe A., Gago J. // Acta, orthop. Belg. – 1992. – Vol. 58, N 2. – P. 122–125.

268. Miles, J. The impact of haemophilia on the success of total hip arthroplasty / Miles J., Rodriguez–Merchan E.C., Goddard N.J. // Haemophilia. –2008. – Vol.14, N 1. – P. 81–84.

269. Monroe, P. M. A Possible mechanism of Action of Activated Factor VII Independent of Tissue Factor / Monroe P. M., Hoffman M., Oliver J. A., Roberts H. R. // Blood Coag & Fibrinol – 1998. – V. 9 (suppl I). – P. 15–20.

270. Moskowitz, R. W. Osteoarthritis: diagnosis and medical and surgical management 2nd ed. / Moskowitz R. W. // Toronto: WB Saunders Co. –1992. – P. 761.

271. Mosnier, L. O. The defective down regulation of fibrinolysis in haemophilia A can be restored by increasing the TAFI plasma concentration / Mosnier L. O., Lisman T., van den Berg H. M., et al. // Thromb Haemost. –2001, – V. 86 (4):10359. - P. 9.

272. Nair A. P. Osteoporosis in young haemophiliacs from western India / Nair A. P., Jijina F., Ghosh K., et al. Am. J. Hematology. -2007. V. 82. - 6. - P. 453-457.

273. Naylor, J. A., Buck D., Green P., Williamson H., Bentley D., Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int 22h) and the associated inversion junctions/ Hum. Mol. Genet., –1995. – Vol. 4. – P. 1217–1224.

274. Nilsdotter, A. K., Lohmander L. S. Age and waiting time as predictors of outcome after total hip replacement for osteoarthritis // Rheumatology. –2002. –Vol. 41. – N. 1261. – P. 7.

275. Nilsson, I. M, Berntorp E., Löfqvist T., Pettersson H. Twenty–five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J. International Medecine –1992. – N. 232 (1). – P. 25–32.

276. Petterson, H. Radiographic scores and implications / Petterson H. // Seminars in hematology. –Vol. 30 (2) – N.3. – P. 7–9.

277. Ragni, M. V. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B

undergoing surgery / Ragni M. V., Pasi KJ, White GC, et al. // Haemophilia. – 2002. – N8. – P. 91–97.

278. Richard, KA. Guidelines for therapy and optimal dosage of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia / Richard K. A. // Haemophilia. 1995. – N 1. – P. 8–13.

279. Richards, M. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A / Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. // British Journal of Haematology. –2010. –Vol. 149, Issue 4. – P.498–507.

280. Rocino, A., Carola, A. et al. Major surgery for a gastric cancer in a hemophilic with inhibitor titre successfully performed by the use of recombinant FVIIa / Rocino A., Carola A. et al. // Haemophilia. – 1999. – Vol. 5 – P. 441–414.

281. Rodriguez–Merchan, E. C. Common orthopaedic problems in haemophilia. // Haemophilia. –2001. – Vol.7, N 1. –P. 53–60.

282. Rodriguez–Merchan, E. C. Metods to treat chronic haemophilic synovitis. // Haemophilia. –2001. – Vol.7, N 1. – P.5.

283. Rodriguez–Merchan, E. C. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic haemophilic synovitis. // Clin, orthop. –1997. – Vol.343. – P.6–11.

284. Rodriguez–Merchan, E. C. Total knee replacement in haemophilic arthropathy // J.Bone Joint Surg. Br. –2007. –Vol. 89, N 2. –P. 186–188.

285. Rodriguez–Merchan, E. C., Goddard, N. J. The technique of synoviorthesis. // Haemophilia. –2001. – Vol.7, N 2. – P. 11–15.

286. Rodriguez–Merchan, E. C. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. Rodriguez–Merchan E. C., Wiedel J. D., Wallny T., Hvid I., Bemtorp E., Rivard G–E., Goddard N. J., Querol F., Caviglia H. // Haemophilia. – 2003. – Vol.9, N 5. – P. 625–631.

287. Rodriguez–Merchan, E. C. Surgery in haemophiliac patients with inhibitors. Haemophilia. – 2004.– N 10 (Suppl 2): 1–2.

288. Roos, E. M. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS).

development of a self-administered outcome measure Roos E.M. et al. // J. Orthop. Sports Phys. Ther. – 1998. – Vol. 28. – P. 88–96.

289. Roos, E. M. Effectiveness and practice variation of rehabilitation after joint replacement / Roos E.M. // Curr. Opin. Rheumatol. –2003. –Vol. 15. –P.160–162.

290. Roos, E. M. / Patients. expectations suggest additional outcomes in total knee replacement Roos E. M. Nilsdotter A. K., Toksvig–Larsen S. // Association of Rheumatology Health Professionals. New Orleans. –2002. –P. 87–113.

291. Roosendaal, G. Pathogenesis of haemophilic arthropathy / Roosendaal G., Lafeber F.P. // Haemophilia. – 2006. – Vol. 12, N3. – P. 117–121.

292. Rosner, F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings / Rosner F. // Ann Intern Med. –1969. – N 70 (4): 833. – P. 7.

293. Rossia, M., Jayaramb, R., Sayeeda, R. Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes? Rossia M., Jayaramb R., Sayeeda R. / Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. –2011. – N 133. - P. 20 – 331.

294. Schutgens, R. E. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline Haemophilia. – 2009. – N 15. – P. 52–958.

295. Schwaab, R. Heamophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. Schwaab R., Brackmann H.H., Meyer C. et al. // J. Thrombosis and Haemostasis. – 1995. – Vol. 74, N6. – P. 1402–1406.

296. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Edinburgh. – 2014.

297. Selton, J. Iliopsoas Hematoma in Gaucher's Disease / Selton J., Perrin J., Ropion H. et al. // Intern. Med. – 2011. – N 50. – P. 2643–2647.

298. Small, M. Total knee arthroplasty in haemarthrosis. / M. Small, M. Stiven et al. // J. Bone Joint Surg. –1983. – N 65. –P. 163–165.

299. Srivastava, A. Guidelines for the management of hemophilia / A. Srivastava et al. // Haemophilia – 2013. – N 19. – P. 1–47.

300. Srivastava, A. Guidelines for the management of hemophilia / Srivastava A.,

Brewer A. K., Mauser–Bunschoten E. P. // Quebec. – 2012. – C.5–12.

301. Stein, H., Duthie, R. B. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy / Stein H., Duthie RB. // J. Bone Joint Surg. Br. – 1981. – N 63B. – P. 601–609.

302. Stonebraker, J. S. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world // J.S. Stonebraker, PH Bolton–Maggs, JM Soucie, I. Walker, M. Brooker // Haemophilia. –2010. – N 16(1). – P. 20–32.

303. Storti, E. The histochemistry of fibrinolysis in haemofilic synovial membranes / Storti E., Magrinii U., Castello A., Pandolfi M. // Acta Haematol (Basel) – 1973. – N 49. - P. 142–153.

304. Tagliaferri, A. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. / Tagliaferri A., Rivolta G. F., Iorio A. et al. // Haemophilia. – 2010. – N16. – P. 437–446.

305. Takedani, H. Total Joint Arthroplasty for Hemophilia / Takedani H. // Medicine. Orthopedics, Physical Medicine and Rehabilitation. Arthroplasty – Update/ – 2013/ under CC BY 3.0 licenseChapter 14. DOI: 10.5772/53232.

306. Trieb, K., Panotopoulos, J., Hartl, H., Brodner, W., Pabinger, I., Wanivenhaus A. Outcome of osteotomies for the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. // Langenbecks Arch. Surg. – 2004. – Vol. 389, N 3. – P. 209–212.

307. Tuinenburg, A. Cardiovascular disease in patients with hemophilia / Tuinenburg A., Mauser–Bunschoten E. P., Verhaar M. C. et al. // J Thromb Haemost. – 2009. – N 7. – P. 247–254.

308. Utukuri, M. M., Goddard N. J. Haemophilic arthropathy of the elbow. // Haemophilia – 2005. –Vol. 11, N 6. – P. 565–570.

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

310. Vidler, V. Central catheter–associated thrombosis in severe haemophilia / Vidler V., Richards M., Vora A. // Br. J. Haematology. –1999. – N 104. – P. 461–464.

311. Walker, I. The Canadian Hemophilia Registry as the basis for national system

for monitoring the use of factor concentrates / Walker I., Pai M., Akabutu G. et al. // J. Transfusion. –1995. – N 35.548 – P. 551.

312. Ware, J. E. SF-36 Health survey manual and interpretation guide Boston, MA / Ware J.E.Jr. et al. The Health Institute: New England Medical Center. – 1999. – P. 247.

313. Welch, T. Intracranial hemorrhage with hemophilia A / Welch T. // J. Pediatr–2004. – Vol. 144. – N 4. – P. 39–42.

314. Wiemann, D. Arthrosonography modern method for morphologic and functional joint evaluation in hemophilia // Wiemann D., Aumann V., Mittler U. // Folia. Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch. –1990. – V. 117. –4. –P. 511–518.

315. Winterhalter, M. Prospective observation study for perioperative volume replacement with 6% HES 130/0.42, 4% Gelatin and 6% HES 200/0.5 in cardiac surgery / Winterhalter M., Malinski P., Danzeisen O. et al. // Eur. J. Med. Res. – 2010. – N 15. – P. 383–389.

316. World Federation of Hemophilia /Guidelines for the management of hemophilia, / Edited by A.Srivastava, A.K. Brewer et al. – 2013. 19(1). - P. 1-47.

317. Yu, W. 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. – N 15. – P. 1090–1096.

318. Zawilska, K. Therapeutic problems in elderly patients with hemophilia / K. Zawilska, Podolak-Dawidziak M. // Pol Arch Med Wewn. 2012. – V. 122 (11). – N 567 – P. 76.

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа

Форма ИЗ-III

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
------------------	--	------------------------	------------------

☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством
☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки
☐ (96) номер европейской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством
☐ (97) номер и дата публикации европейской заявки

**ЗАЯВЛЕНИЕ
о выдаче патента
Республики Казахстан
на изобретение**

В РПТИ «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Министерства Юстиции Республики Казахстан
010000, г. Астана, Леснойбурж, Дом Министров,
ул. Ордынор, дом 8, подъезд №1

Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Абдрахманова Жанар Сагатбековна	Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) KZ
---	--

(указывается полное имя или наименование и местонахождение или местонахождения;
Лицам, о местонахождении авторов-заявителей прилагается в графе, рядом с графой с кодом (72))

Заявляю(е) только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС

Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате:

☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в государственном-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона)
☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона
☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона
☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона)
☐ (номер заявки _____, дата подачи _____)
☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)

☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	☐ (32) Дата испрашивания приоритета	☐ (33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)
---	--	--

(54) Название изобретения

Способ полуквантитативной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии

Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата)

Телефон: Мобильный тел. Факс: Адрес электронной почты
 87172560155 87015360031 87172560155 zhanna-ayan@rambler.ru

(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей)
 (полное имя или наименование)

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.	
☐ приложение к заявлению			
☐ описание изобретения	2	2	
☐ формула изобретения	2	2	
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2	
☐ реферат	2	2	
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1	
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты ☐ копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета) ☐ документы заявки на иностранном языке ☐ доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя ☐ другой документ (указать)			
№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом)			
(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автора(ов)-заявителя(ей) и/или автора(ов)	
Абдрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Ордынбор 28-182		
Рахимжанова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6-5		
Жунусов Ерсин Турсынханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сыгнак 15-82		
Я _____ (подпись)			
прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение			
Подпись(и) автора(ов):			
Подпись			
подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)			

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа
Формы ИЭ-1П

Заявление о регистрации РПТ ИИС

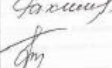
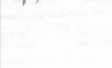
Заявление с реквизитами, проставленными РПТ ИИС, является уведомлением о поступлении заявки

Пожалуйста отметить знаком X

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные излучающим ведомством ☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки ☐ (96) номер секретной заявки и дата подачи заявки, установленные излучающим ведомством ☐ (97) номер и дата публикации евразийской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение		В РПТ официальный институт интеллектуальной собственности Министерства Юстиции Республики Казахстан 010000, г. Астана, Левобережная, Дом Министерства, ул. Орманбор, дом 6, этаж 3, №1	
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Абрахманова Жанар Сагатбековна		Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) KZ	
(указывается полное имя или наименование и местонахождение или местонахождение) Заносятся только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС			
Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате: ☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в государственные учреждения Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) ☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона ☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона ☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки: _____, дата подачи: _____) ☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона) ☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки ☐ (32) Дата испрашиваемого приоритета ☐ (33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)			
(54) Название изобретения Способ прогнозирования нестабильности эндопротеза коленного сустава при гемофилическом остеоартрозе			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) Телефон: Мобильный тел. Факс: Адрес электронной почты 87172560155 87015360031 87172560155 zhanna-ayan@rambler.ru (74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Перечень прилагаемых документов	Код по п. в 1 экз.	Код по п. в 2 экз.
☐ приложение к заявке		
☐ описание изобретения	2	2
☐ формула изобретения	2	2
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2
☐ реферат	2	2
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1
☐ документ, подтверждающий платеж основной для увеличения размера заявки		
☐ копии(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявок на иностранных языках		
☐ заверенность, удостоверяющая подлинность изобретения или представителя		
☐ другой документ (указать)		

№ фигурирует чертёж, прилагаемый для публикации с формулой(рефератом)

(72) Автор(и) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местонахождения, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автор(а)-заявитель(ей) и/или автор(ов)
Абрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Орманбор 28-182	
Рахимова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6-5	
Жунусов Ерсин Турсылханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сыганак 15-82	

Я _____, (имя)
(подпись)
прошу (просим) не указывать меня (нас) как автор(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение
Подпись(и) автор(ов):

Подпись
подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(я) автор(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа
Формы ИЗ-1П

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством ☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки ☐ (96) номер ссавийской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством ☐ (97) номер и дата публикации ссавийской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение			
В РПТ «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства Юстиции Республики Казахстан 010000, г. Астана, Пешоорам, Дин Министрета, ул. Орынбор, дом 8, подъезд №1			
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Абдрахманова Жанар Сагатбековна			Код страны по стандарту ИСО 3166-1 (если он установлен) KZ
(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение) Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой с кодом (72). Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС			
Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате: ☐ подачи первоначальной заявки(ок) в государственное учреждение Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) ☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона ☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона ☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) ☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)			
☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки		☐ (32) Дата испрашиваемого приоритета	☐ (33) Код страны подачи по СТ.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)
(54) Название изобретения Способ компьютерно-томографической денситометрии костей коленного сустава при гемофилическом артрозе			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) Телефон: 87172560155 Мобильный тел. 87015360031 Факс: 87172560155 Адрес электронной почты zhanna-ayan@rambler.ru			
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.
☐ приложение к заявлению		
☐ описание изобретения	2	2
☐ формула изобретения	2	2
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2
☐ реферат	2	2
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
☐ копия(и) первой(их) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявки на иностранном языке		
☐ достоверность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя		
☐ другой документ (указать)		

14 ОКТ 2016

34983

Курс по: _____

Безопасность: _____

(место для штампа НИИС)

№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ИСО 3166-1, если он установлен	Подпись(и) автора(ов)-заявитель(ей) и/или автора(ов)
Абдрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Орынбор 28-182	
Рахимжанова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6-5	
Жунусов Ерсин Турсынханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сыганак 15-82	

(мы)

Я _____

(если)

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение

Подпись(и) автора(ов): _____

Подпись _____

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа

Форма ИЗ-1П

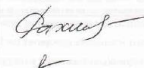
Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством ☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки ☐ (96) номер европейской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством ☐ (97) номер и дата публикации европейской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение			
В РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства Юстиции Республики Казахстан 010000, г. Астана, Левоберезов, Дом Министерства, ул. Орынбор, дом 8, подъезд №1			
Представляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и):			Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен)
Абдрахманова Жанар Сагатбековна			KZ
(указывается полное имя или наименование и местонахождение или местонахождения. Данные о местонахождении авторов-заявителей приводятся в графе, связанной с графой с кодом (72))			
Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС			
Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате:			
☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в государстве-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) ☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона ☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона ☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) ☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)			
☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	☐ (32) Дата испрашиваемого приоритета	☐ (33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)	
(54) Название изобретения Способ компьютерно-томографической денситометрии костей тазобедренного сустава с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) Телефон: 8712560155 Мобильный тел. 87015360031 Факс: 87172560155 Адрес электронной почты zhanana-ayan@rambler.ru			
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.
☐ приложение к заявлению		
☐ описание изобретения	2	2
☐ формула изобретения	2	2
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2
☐ реферат	2	2
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
☐ копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявки на иностранном языке		
☐ доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя		
☐ другой документ (указать)		

КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АЛҒАТ МИНИСТРЛІГІ
 ІНТЕЛЛЕКТУАЛДЫҚ ҚОҒАМДЫҚ ҚИЯЛЕТТЕР ІНСТИТУТЫ
 ШАРУАШЫҚ ҚОҒАМДЫҚ ҚИЯЛЕТТЕР
 РЕЕСТРІ АЛҒАТ ІНТЕЛЛЕКТУАЛДЫҚ ҚИЯЛЕТТЕР
 14 ОҚТ 2016
 Код № 34987
 Басқарушы

(место для штампа НИИС)

№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автор(ов)-заявитель(ей) и/или автор(ов)
Абдрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Орынбор 28-182	
Рахимжанова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6-5	
Жунусов Ерсин Турсынханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сыганак 15-82	

Я _____ (Ф.И.О.) _____ (им)

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автор(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение

Подпись(и) автор(ов):

Подпись

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа
Форма ИЗ-П

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
------------------	--	------------------------	------------------

☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством
☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки
☐ (96) номер евразийской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством
☐ (97) номер и дата публикации евразийской заявки

**ЗАЯВЛЕНИЕ
о выдаче патента
Республики Казахстан
на изобретение**

В РПТИ «Национальный институт интеллектуальной собственности
Министерства Юстиции Республики Казахстан»
010000, г. Астана, Исавбекты, Дом Министерства,
ул. Гимназическая, дом 8, подъезд №1

Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Абдрахманова Жанар Сагатбековна	Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) KZ
--	---

(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение. Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой с кодом (72))

Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС

Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате:

☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в государственное учреждение Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона)
☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона
☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона
☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона)
 (номер заявки _____, дата подачи _____)
☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)

(31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	(32) Дата испрашиваемого приоритета	(33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)
--	-------------------------------------	---

(54) Название изобретения

Способ определения пограничных для нестабильности эндопротеза значений МПКТ осевого и периферического скелета у пациентов с гемофилией

Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата)

Телефон: 87172560155 Мобильный тел. 87015360031 Факс: 87172560155 Адрес электронной почты zhanna-ayan@rambler.ru

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.
☐ приложение к заявлению		
☐ описание изобретения	2	2
☐ формула изобретения	2	2
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2
☐ реферат	2	2
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
☐ копии(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявки на иностранном языке		
☐ доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя		
☐ другой документ (указать)		

№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автора(ов)-заявитель(ей) и/или автора(ов)
Абдрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Орынбор 28-182	
Рахимжанова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6-5	
Жунусов Ерсин Турсынханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сытанак 15-82	

Я _____ (мы) _____

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение

Подпись(и) автора(ов):

Подпись _____

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)

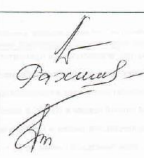
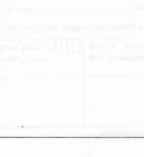
Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа

Форма ИЗ-П

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством ☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки ☐ (86) номер ссавиской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством ☐ (97) номер и дата публикации ссавиской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение			
В РПТ - Инновационный институт интеллектуальной собственности Министерства Юстиции Республики Казахстан 010000, г. Астана, Левобериде, Дом Министрства, ул. Сырымбор, дом 8, код 1012 Ж/Б			
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Абдрахманова Жанар Сагатбековна			Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) KZ
(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение) Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой (72) Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате: ☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в Государстве-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) ☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона ☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона ☐ приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) ☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона) ☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки ☐ (32) Дата испрашиваемого приоритета ☐ (33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)			
(54) Название изобретения Способ лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава у пациентов с гемофилическими артрозами			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) Телефон: 87172560155 Мобильный тел. 87015360031 Факс: 87172560155 Адрес электронной почты zhanna-ayan@rambler.ru (74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.
☐ приложение к заявлению		
☐ описание изобретения	2	2
☐ формула изобретения	2	2
☐ чертеж(и) и иные материалы	2	2
☐ реферат	2	2
☐ документ об оплате подачи заявки	1	1
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
☐ копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявки на иностранном языке		
☐ доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя		
☐ другой документ (указать)		

№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автора(ов)-заявитель(ей) и/или автор(ов)
Абдрахманова Жанар Сагатбековна	РК, 010000, г. Астана, ул. Орынбор 28-182	 
Рахимжанова Раушан Ибжановна	РК, 010000, г. Астана, пр. Кабанбай-батыра 6/5	
Жунусов Ерсия Турсынханович	РК, 010000, г. Астана, ул. Сытанак 15-82	

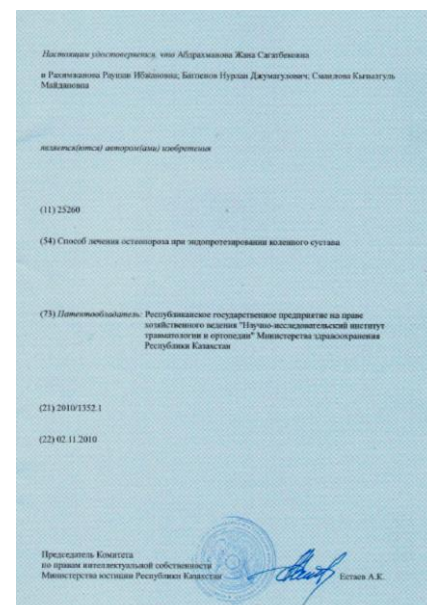
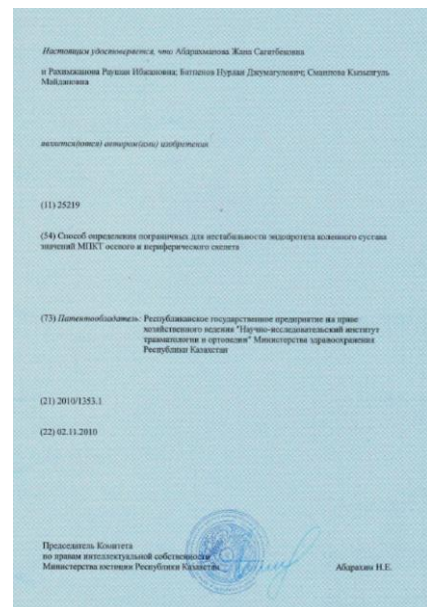
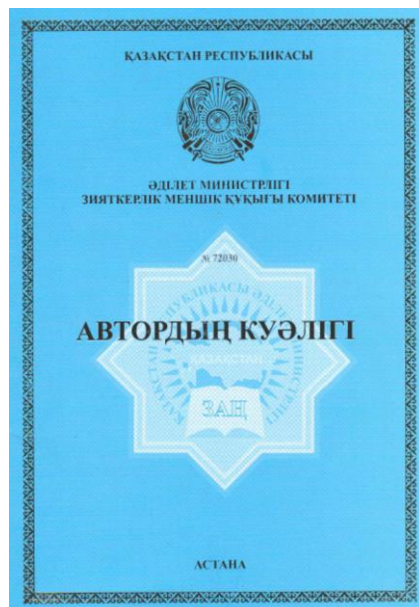
Я _____ (имя)

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение

Подпись(и) автора(ов): _____

Подпись _____

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)



ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана
(наименование учреждения, где выполняется работа)

Работа включена из плана разработки заимствований; является методом оценки эффективности лечения и профилактики осложнений, заимствована из: Способ прогнозирования нестабильности эндопротеза при деформирующем остеоартрозе коленного сустава (предпатент №25391, авторы Рихимжинова Р.И., Батсенов Н.Д., Абдрахманова Ж.С., Смаилова К.М., 2016г.) (республиканского, областного планов внедрения; планов внедрения научно-исследовательских учебных институтов; внедрения в индустриальном порядке; заимствования из методических рекомендаций, журналовых статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Способ прогнозирования состояний, приводящих к нестабильности компонентов эндопротеза КС при гемофилическом артрозе включает проведение ДЭРА осевого и периферического скелета, УЗО пяточной кости, комплексного анализа полученных данных о плотности прочности отделов скелета и клинико-анамнестических данных. Выделяют основные факторы-предикторы нестабильности компонентов эндопротеза КС при гемофилии. Для этого используют количественный и качественный анализ анамнеза заболевания, исходный уровень МПКТ позвоночника, МПКТ ПОБК, МПКТ в 5 зонах костей вокруг эндопротеза коленного сустава и ВОЛ пяточной кости (внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать).

Ответственные за внедрение и исполнители: Рахимжанова Р.И., Жунусов
Е.Т., Абдрахманова Ж.С., Султангереев А.Б.

Эффективность внедрения: Предложенный способ обеспечивает высокую эффективность диагностики в определении и формирования групп повышенного риска развития нарушений процессов ремоделирования в течение первого года и в отдаленном периоде, и связанной с этим нестабильности эндопротеза у лиц с гемofilическим артритом коленного сустава (дебюто-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно).

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить в ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г.Астаны способ прогнозирования нестабильности эндопротеза коленного сустава при гемофилическом артрозе методами остеоденситометрии

Сроки внедрения: 2013-2015 гг.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение):

Исполнитель



Павлова Н.П.

Рахимжанова Р.И.
Жунусов Е.Т.

Абдрахминова Ж.С.
Султангереев А.Б.

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана
(наименование учреждения, где проводится работа)

Работа включена из плана, разработанная заимствованная; является методом оценки эффективности лечения и профилактики его осложнений, заимствована из «Способ определения пограничных для нестабильности эндопротеза коленного сустава значений МПКТ осевого и периферического скелета» (патент № 25219, авторы Рахимжанова Р.И., Баттенов Н.Д., Абдрахманова Ж.С., Смаилова К.М., 2010г.) (государственного, областного, планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения и лицензионном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: способ определения пограничных остеоденситометрических значений методами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и позноначника и костной ткани вокруг эндопротеза коленного сустава, ультразвуковой остеометрии лобной кости, ниже которых повышен риск развития нестабильности его компонентов у пациентов с гемофилией (написание метода, способа, внедрения в лечебно-профилактическое учреждение, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Ряхимжанова Р.И., Жунусов Е.Т.,
Абляхманова Ж.С., Султангереев А.Б.

Эффективность внедрения: Выявленные пограничные для развития нестабильности эндопротеза КС при гемифемическом артрозе значения МПКТ при ДЭРА L1-L4; ДЭРА КС в ROI-3 и ROI-4; КТ-денситометрия ROI-7, ROI-8 и при УЗО пяточной кости - служат для профилактики и лечения ОП и уменьшения процессов «стрессового ремоделирования» в перипротезной костной ткани, проведения своевременной фармакологической коррекции при исходно низких показателях минерализации кости в области эндопротеза КС, таким образом, для предупреждения миграции и нестабильности его компонентов (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить в ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г. Астаны способ определения поправочных для нестабильности эндопротеза значений МПКТ осевого и периферического скелета у пациентов с гемофилией

Сроки внедрения: 2013-2015 гг.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные) за внедрение):

Исполнитель:

Павлова Н.П.

Рахымжанова Р.И.

Жунусов Е.Т.

Абдрахманова Ж.С.
Султангереев А.Б.

АКТ №3

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана
(наименование учреждения, где внедряется работа)Наименование предложения: Способ лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава с пациентов с гемофилическими артрозами

Работа включена из плана, разработка заимствованная является методом лечения остеопороза, заимствована из «Способ лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава» (патент № 25217, авторы Рахимжанова Р.И., Батиев Н.Д., Абдрахманова Ж.С., Смайллова К.М., 2010г.) (республиканского, областного, областного внедрения; планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: способ лечения остеопороза включает комплекс антиостеопоротических препаратов, способствующих уменьшению костной резорбции без угнетения костеобразования, ускорению процессов восстановления МПКТ в местах повышенной резорбции, включен в алгоритм хирургического лечения и служит для повышения эффективности исходов операции эндопротезирования и качества жизни пациентов с гемофилическим поражением коленного сустава (внедрение метода, способа, инноваций в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Абдрахманова Ж.С., Султангереев А.Б.Эффективность внедрения: Предложенный способ лечения ОП при эндопротезировании КС для профилактики нестабильности эндопротеза у пациентов с гемофилическим остеоартрозом показал влияние комплексного применения препаратов остеогенона, миокальцика и аласты на предупреждение потери костной массы в области эндопротеза и острую фазу стрессового ремоделирования. Проведенное с помощью предложенного способа исследование помогает оценить влияние комплекса антиостеопоротических препаратов на процессы нарушенного ремоделирования костной ткани, а также дает возможность контролировать эффективность лечения в динамике (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить в ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г. Астаны способ лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава с пациентов с гемофилическими артрозами
Сроки внедрения: 2013-2015гг.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение):

Исполнители:



Павлова Н.П.

Рахимжанова Р.И.
Жунусов Е.Т.Абдрахманова Ж.С.
Султангереев А.Б.

АКТ №4

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астаны
(наименование учреждения, где внедряется работа)Наименование предложения: Способ компьютерно-томографической денситометрии костей коленного сустава при гемофилическом артрозе

Работа включена из плана, разработка заимствованная: является методом лучевой диагностики остеопороза и оценки эффективности лечения, собственная (заявка на изобретение №2016.927.1, авторы Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., 2016г) республиканского, областного, планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; внедрения в инновационном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Методика заключается в использовании денситометрической карты области коленного сустава в единицах Хаунсфилда в норме и при гемофилическом артрозе у пациентов, госпитализированных на эндопротезирование для дальнейшего планирования операции, для прогнозирования нестабильности эндопротеза коленного сустава (внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Абдрахманова Ж.С., Султангереев А.Б.Эффективность внедрения: Использование компьютерно-томографической денситометрии для оценки плотности кости в единицах Хаунсфилда может дать информацию о состоянии минерализации костей, формирующих коленный сустав, без наложения выше- и нижележащих структур, с «выключением» из зон КТ-денситометрии участков остеосклероза, глыбок гемосидерина и краевых остеофитов, характерных гемофилическому артрозу в поздних стадиях (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Способ компьютерно-томографической денситометрии костей коленного сустава при гемофилическом артрозеСроки внедрения: 2013-2015гг.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение):

Исполнитель:



Павлова Н.П.

Рахимжанова Р.И.
Жунусов Е.Т.Абдрахманова Ж.С.
Султангереев А.Б.

АКТ №5

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ЦХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Способ компьютерно-томографической денситометрии костей тазобедренного сустава с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда

Работа включена из плана, разработка заимствованная: является методом лучевой диагностики остеопороза и оценки эффективности лечения, собственная (заявка на изобретение №2016.0931.1, авторы Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., 2016г) республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Методика заключается в использовании денситометрической карты области тазобедренного сустава в единицах Хаунсфилда в норме и при гемофилическом артрозе у пациентов, госпитализированных на эндопротезирование для дальнейшего планирования операции, для прогнозирования нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава (внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Абдрахманова Ж.С., Султангереев А.Б.

Эффективность внедрения: Использование компьютерно-томографической денситометрии для оценки плотности кости в единицах Хаунсфилда может дать информацию о состоянии минерализации костей, формирующих тазобедренный сустав, без наложения выше- и нижележащих структур с «выключением» из зон КТ-денситометрии участков остеосклероза, глубокого гемосидерина и краевых остеофитов, характерных гемофилическому артрозу тазобедренного сустава в поздних стадиях (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Способ компьютерно-томографической денситометрии костей тазобедренного сустава с составлением денситометрической карты по шкале Хаунсфилда

Сроки внедрения: 2013-2015гг.

Председатель комиссии:

Павлова Н.П.

Члены (ответственные за внедрение):

Рахимжанова Р.И.
Жунусов Е.Т.

Исполнители:

Абдрахманова Ж.С.
Султангереев А.Б.



АКТ №6

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии

Работа включена из плана, разработка заимствованная: является методом диагностики стадии прогрессирования суставного поражения при гемофилии, собственная, заявка на изобретение №2016.0930.1, авторы Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., 2016г. (республиканского, областного планов внедрения; планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии, дополненный данными рентгеновской компьютерной томографии с выделением рентгенологических и КТ-признаков в разные стадии гемофилических артрозов (внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочие – указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Абдрахманова Ж.С., Султангереев А.Б.

Эффективность внедрения: Предложенный нами метод полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза коленного сустава при помощи стандартной рентгенографии, дополненный данными компьютерной томографии, с детализацией рентгено-томографической семиотики различных стадий гемофилических артрозов, с диагностической чувствительностью 96,7%, а также выявление косвенного признака внутрисуставного кровоизлияния в метафизах костей коленного сустава на КТ - может служить практическими рекомендациями для врачей рентгенологов, гематологов, травматологов-ортопедов и ортохирургов (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Способ полуколичественной оценки прогрессирования гемофилического артроза при стандартной рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии

Сроки внедрения: 2013-2015гг.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение):

Исполнители:



Павлова Н.П.

Рахимжанова Р.И.
Жунусов Е.Т.

Абдрахманова Ж.С.
Султангереев А.Б.