

Современные представления о патогенезе гемофилической артропатии (обзор литературы)

Т.Ю.Полянская, В.Ю.Зоренко, Е.Е.Карпов

Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Основным проявлением гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы. Гемартроз запускает патогенетический каскад, который может привести к развитию гемофилической артропатии. Кровь оказывает негативное влияние на состояние хрящевой ткани и синовиальной оболочки сустава. В ходе многочисленных исследований была показана ключевая роль профилактической гемостатической терапии в предотвращении развития гемофилической артропатии. Знание фармакокинетических характеристик препарата позволяет корректировать дозы вводимого концентрата фактора свертывания крови и избегать длительного снижения активности дефицитного фактора в крови менее 1%, что дает возможность предотвратить возникновение спонтанных кровотечений и развитие артропатии.

Ключевые слова: гемофилия, гемартроз, гемофилическая артропатия, профилактическая гемостатическая терапия

Modern concepts of the pathogenesis of haemophilic arthropathy (Review of literature)

T.Yu.Polyanskaya, V.Yu.Zorenko, E.E.Karpov

Hematological Center, Moscow, Russian Federation

The main manifestations of haemophilia are bleedings in the major joints. Haemarthrosis triggers the pathogenetic cascade, which can lead to development of haemophilic arthropathy. The blood has a negative effect on the status of the articular cartilage and synovial membrane. Numerous studies demonstrate the key role of prophylactic treatment in prevention of haemophilic arthropathy. The dose of coagulation factor can be corrected with consideration for its pharmacokinetic characteristics, so that the activity of the deficient factor is not reduced below 1% for a long time, in order to prevent spontaneous bleedings and development of arthropathy.

Key words: haemophilia, haemarthrosis, haemophilic arthropathy, prophylactic treatment

Гемофилия – редкое врожденное, сцепленное с X-хромосомой заболевание, характеризующееся повышенной кровоточивостью, вызванной дефицитом фактора свертывания крови VIII – FVIII (гемофилия А) или FIX (гемофилия В). Страдают заболеванием лица мужского пола. Заболеваемость гемофилией составляет примерно 1 случай на 10 000 новорожденных мальчиков в год. Согласно данным Всемирной организации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH) общее число больных в мире составляет примерно 400 000 человек. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, число больных гемофилией А составляет 80–85% от общего числа больных гемофилией [1]. В зависимости от активности дефицитного фактора в крови различают несколько степеней тяжести заболевания: при тяжелой форме гемофилии активность дефицитного фактора составляет менее 1%, при среднетяжелой форме – 1–5%, при лег-

кой форме – 5–40%. Основным проявлением гемофилии является повышенная кровоточивость. Степень тяжести кровотечений коррелирует со степенью тяжести гемофилии. Кровоизлияния в крупные суставы составляют 92% всех случаев кровотечений у больных гемофилией; 80% гемартрозов приходится на голеностопные, коленные и локтевые суставы, реже кровоизлияния происходят в плечевые и тазобедренные суставы. В большинстве случаев спонтанные кровотечения возникают у пациентов с активностью дефицитного фактора менее 1%. Гемартроз запускает патогенетический каскад, который может привести к развитию гемофилической артропатии (рис. 1) [2–4].

Самым чувствительным индикатором состояния сустава является синовиальная оболочка – внутренний слой капсулы сустава, выстилающий всю поверхность суставной полости за исключением хрящевых поверхностей. Синовиальная оболочка богата нервами и сосудами, которые обеспечивают обмен веществ в полости сустава, питание суставного хряща. Она осуществляет дополнительную амортизацию суставов и вырабатывает синовиальную жидкость. При гемофилии синовиальная оболочка принимает участие в удалении крови из полости сустава, что приводит к гиперплазии и гипертрофии синовиоцитов [5],

Для корреспонденции:

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Телефон: (495) 612-4392
E-mail: polyantat@rambler.ru

Статья поступила 22.08.2015 г, принята к печати 21.09.2015 г.

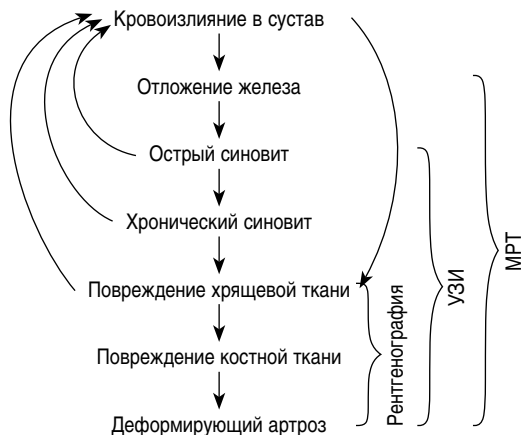


Рис. 1. Патогенетический каскад развития артропатии в результате кровоизлияния в сустав у больных гемофилией и методы ее диагностики (цит. по [4]).

УЗИ – ультразвуковое исследование.

а также гиперваскуляризации подинтимы [6]. Это повышает риск последующих внутрисуставных кровотечений. Ответная реакция в виде воспаления приводит к развитию синовита [4, 7–9]. Гемосидерин, продукт распада гемоглобина, накапливается в тканях синовиальной оболочки и вызывает ее дополнительное воспаление [10]. Он также откладывается и в хрящевой ткани [11, 12]. Пропитанная гемосидерином синовиальная оболочка вырабатывает большое количество провоспалительных цитокинов – интерлейкин (IL)-1, IL-6 и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α – TNF α) [13], которые известны своими разрушающими ткань свойствами. Немаловажную роль в развитии пролиферации синовиальной оболочки при гемартрозах играет железо из эритроцитов [14, 15]. В конечном итоге происходит замещение синовиальной оболочки фиброзной тканью [6, 12]. Влияние кровоизлияний в сустав на синовиальную оболочку продемонстрировано на модели гемартроза у собак [16]. После единственного экспериментального кровоизлияния в сустав наблюдалось развитие воспаления синовиальной оболочки, которое длилось в течение 2 нед. Спустя 2 нед, гистологически были выявлены деструктивные изменения хряща. Дальнейшие исследования показали, что кровь оказывала негативное влияние на состояние хрящевой ткани и синовиальной оболочки коленного сустава собаки, несмотря на быструю эвакуацию крови из полости сустава при гемартрозе [17]. Повреждения синовиальной оболочки и суставного хряща выявляли уже через 24–48 ч после кровоизлияния. Более того, каждое последующее кровоизлияние влекло за собой дальнейшее повреждение хрящевой ткани.

Таким образом, доказано, что гемартрозы приводят к развитию синовита и вызывают разрушение хрящевой ткани сустава [18].

Исследования *in vitro* показали, что добавление крови к изолированному суставному хрящу приводит к нарушению обменных процессов в матриксе хряща. После 4-дневного воздействия крови на хрящ происходит фактически полное угнетение синтеза протеогликанов на срок, по крайней мере, 10 нед [19]. Помимо этого, вскоре после воздействия крови отмечается повреждение коллагена, составляющего основу хрящевой ткани.

В исследованиях на животных показано, что дегенеративные изменения хряща под действием крови более выражены в суставах, в которые ранее происходили кровоизлияния [20]. Интерес представляет тот факт, что чем моложе было животное, тем более восприимчивой была хрящевая ткань к воздействию крови. Это позволяет сделать вывод, что дети, страдающие гемофилией, находятся в группе риска по развитию артропатии вследствие гемартроза. Исследования *in vivo* показали, что изменения в хряще предшествуют изменениям в синовиальной оболочке [16]. Однако очевидно, что эти изменения взаимно влияют друг на друга. Продукты распада поврежденного хряща вызывают синовиальный ответ, усиливая тем самым воспаление синовиальной оболочки. И наоборот, синовит приводит к выбросу воспалительных и разрушающих ткань цитокинов и протеаз, которые влекут за собой повреждения хряща и подлежащей кости.

Длительное воздействие крови на хрящевую ткань вызывает апоптоз хондроцитов [21]. Уменьшение синтеза протеогликанов, вызванное воздействием крови, снижает блокировку протеаз, участвующих в апоптозе. Хондроциты, являясь основными клетками хрящевой ткани, отвечают за синтез и выделение компонентов межклеточного вещества, которое образует аморфное вещество и волокнистые структуры хряща. Вследствие того, что хондроциты плохо пролиферируют у взрослых людей, потеря хондроцитов в результате апоптоза приводит к тяжелым необратимым изменениям в хрящевой ткани [22]. Таким образом, резорбция крови из сустава осуществляется синовиальной оболочкой, что приводит к ее воспалению. При этом вырабатываются провоспалительные цитокины и металлопротеиназы, которые оказывают разрушительный эффект на хрящ. Макрофаги поглощают эритроциты, вырабатывая при этом провоспалительный цитокин IL-1 β . Последний активируют хондроцит, увеличивается выработка перекиси водорода (H₂O₂). Перекись водорода вступает в реакцию с железом (Fe²⁺), выделенным из эритроцитов, формируя гидроксильные радикалы (OH $\cdot$), которые вызывают апоптоз хондроцитов и таким образом нарушают целостность хрящевой ткани (рис. 2) [23].

Гемартрозы также оказывают влияние на состояние подлежащей суставу костной ткани. Кровоизлияния приво-

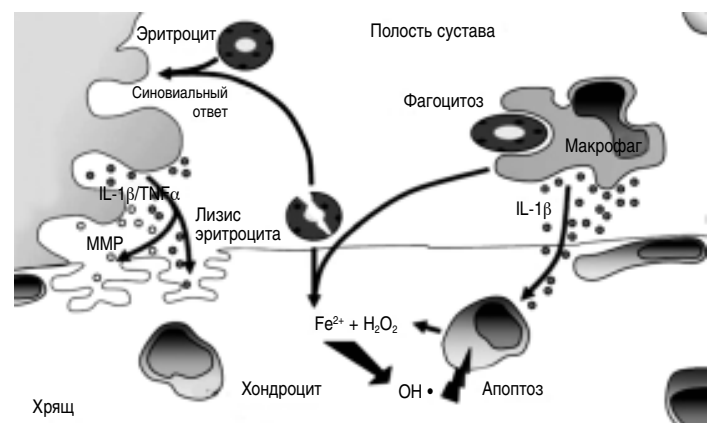


Рис. 2. Механизм повреждения сустава при кровоизлиянии у больных гемофилией (цит. по [23]).

MMP – металлопротеиназы.

дят к гипертрофии мышечков и к нарушениям в зоне роста кости. В результате рецидивирующих кровоизлияний также формируются субхондральные кисты, остеопороз, развиваются эрозивные изменения кости и происходит разрастание остеофитов [24]. Являются ли такие изменения костной ткани последствием повреждения хряща, развиваются одновременно или даже могут предшествовать повреждению хряща, до сегодняшнего дня остается нерешенным вопросом.

Для оценки последствий гемартрозов были исследованы 165 суставов (43 локтевых, 53 коленных, 69 голеностопных) у 40 детей с тяжелой ($n = 32$) или среднетяжелой ($n = 8$) гемофилией А или В в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 11,6 года). Во все исследуемые суставы в анамнезе было не менее трех кровоизлияний [25]. Целью данного исследования было выявить «скрытые» повреждения суставов, которые не определяются при обычных рентгенографических исследованиях, провести корреляцию между данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгенографии и клинической картиной, а также показать взаимосвязь между изменениями в суставах и частотой и количеством гемартрозов. Вторичную профилактику проводили у 25 из 40 детей в течение 1–8 лет (в среднем 3,5 года): препараты вводили в дозе 15–25 МЕ/кг 3 раза в неделю при гемофилии А и 2 раза в неделю при гемофилии В. Средний возраст начала профилактической терапии составил 9 лет (от 3 до 16 лет). Лечение по требованию проводили 15 детям. Кроме осмотра ортопедом, всем пациентам выполняли рентгенографию и МРТ суставов, в которые было более 30 кровоизлияний. Рентгенографические изменения суставов оценивали по шкале Петтерссона, представляющей собой сумму баллов [24]. Для оценки МРТ-картины применяли шкалу Денвера [26]. В 49 (29,7%) из 165 исследуемых суставов нарушений по данным МРТ не выявлено, в 116 (70,3%) суставах выявлены отклонения, из них в 105 (90,5%) суставах выявлены гипертрофированная синовиальная оболочка и/или отложения гемосидерина, в 66 (56,9%) суставах – субхондральные кисты и/или эрозивные изменения. При рентгенографии в 57 (34,5%) из 165 суставов не выявлено каких-либо изменений по шкале Петтерссона, при этом в 29 (50,9%) из этих 57 суставов зарегистрированы повреждения по данным МРТ. Артропатия по шкале Петтерссона от 2 до 13 баллов была выявлена в 108 (65,5%) суставах, из них в 72 (66,7%) суставах при МРТ были выявлены более глубокие повреждения. При физикальном осмотре 92 (55,8%) из 165 суставов были без патологии, из них в 51 (55,4%) суставе при МРТ выявлены изменения (рис. 3) [25]. Данное исследование показывает, что при повторяющихся гемартрозах и клинически неизмененных суставах при проведении МРТ выявляются изменения, которые могут привести в дальнейшем к развитию тяжелой артропатии.

На сегодняшний день проведено множество исследований, посвященных изучению роли профилактической гемостатической терапии в предотвращении развития гемофилической артропатии. Неоднократно поднимался вопрос о том, какое количество кровоизлияний в сустав приводит к запуску развития артропатии. В исследовании I.Nilsson и соавт. [27] представлены данные о 60 пациентах с тяжелой формой гемофилии в возрасте 3–32 лет, которые получали

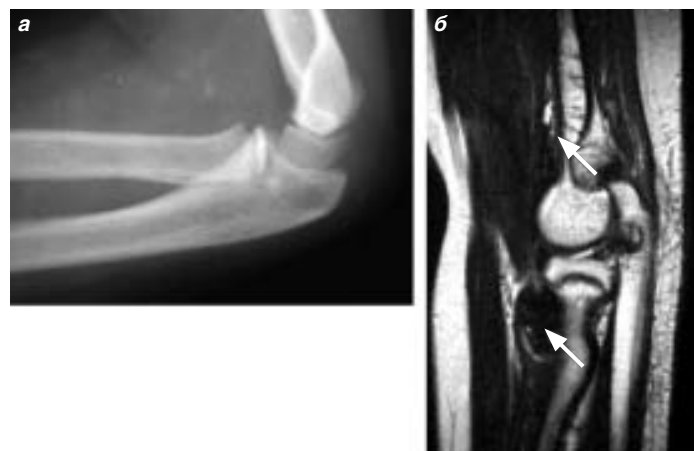


Рис. 3. Рентгенограмма (а) и МРТ (б) левого локтевого сустава ребенка с тяжелой формой гемофилии А, который начал получать профилактическую терапию в возрасте 5 лет (цит. по [25]). Изменения в суставе визуализируются только на МРТ. Стрелками указаны изменения в мягких тканях сустава (гипертрофия синовиальной оболочки, отложение гемосидерина).

профилактическую гемостатическую терапию в течение 2–25 лет. У пациентов младшего возраста, которым профилактическую гемостатическую терапию проводили в больших дозах (25–40 МЕ/кг 3 раза в неделю при гемофилии А, 25–45 МЕ/кг 2 раза в неделю при гемофилии В) с раннего возраста (1–2 лет) и у которых активность дефицитного фактора в крови между введениями концентрата фактора свертывания крови не снижалась менее 1%, не было спонтанных кровотечений. У этих пациентов не было зарегистрировано повреждений суставов ни клинически, ни рентгенологически. Пациенты вели обычный образ жизни – такой же, как дети в общей популяции. Пациенты других групп получали профилактическое лечение в меньших дозах, и часто активность дефицитного фактора между введениями концентрата фактора свертывания крови была менее 1%. В двух группах пациентов старшего возраста профилактическое лечение в большинстве случаев начинали в возрасте 3–5 лет, когда у больных уже выявлялись суставы-мишени (суставы с рецидивирующими кровоизлияниями). Во всех этих группах были отмечены как клинические, так и рентгенологические признаки повреждения суставов. Данное исследование продемонстрировало, что профилактическая гемостатическая терапия в адекватных дозах, позволяющая поддерживать активность дефицитного фактора в крови пациентов не менее 1%, предотвращает развитие спонтанных кровоизлияний и гемофилической артропатии.

Шесть лет спустя было проведено многоцентровое исследование [28], в котором использовали разные режимы гемостатической терапии у больных с тяжелой формой гемофилии. У пациентов, которым препарат с профилактической целью вводили в дозе 25–40 МЕ/кг, отмечались лучшие результаты, развития артропатии не зарегистрировано. Ни у одного из 13 пациентов, у которых дозы вводимых препаратов были значительно ниже, в начале исследования не было зафиксировано поражения суставов. Однако спустя 4 года у всех пациентов, кроме одного, были выявлены проявления артропатии.

Количество кровоизлияний в один и тот же сустав является решающим фактором в развитии гемофилической артро-

Таблица. **Корреляция между количеством гемартрозов и степенью выраженности артропатии у больных гемофилией (24 сустава у 15 пациентов; цит. по [30])**

Параметр	9 голено- стопных, 7 коленных	левый голено- стопный	правый коленный	правый голено- стопный	Сустав левый голено- стопный	левый коленный	левый голено- стопный	правый голено- стопный	правый коленный
Возраст пациентов (на конец исследования), лет	6–10	7	17	17	18	8	16	14	16
Возраст начала профилактики	14 пациентов в возрасте до 3 лет 2 пациента в возрасте старше 5 лет	До 3 лет	Старше 5 лет	Старше 5 лет	Старше 5 лет	Старше 5 лет	До 3 лет	Старше 5 лет	Старше 5 лет
Количество кровоизлияний в сустав	1–2	3	3	3	4	5	5	6	6
Ортопедический осмотр по шкале, признанной WFH, баллы	0	0	2	1	5	3	4	7	4
Рентгенологические изменения (оценка по шкале Петтерссона, баллы)	0	0	0	3	8	7	10	12	12
Изменения на МРТ (оценка по шкале Денвера, баллы)	0	2	2	2	3	5	5	6	8

патии. К. Wood и соавт. [29] показали, что нормальная функция суставов у больных гемофилией была только в тех случаях, где количество гемартрозов не превышало трех. Установлена четкая корреляция между количеством гемартрозов и развитием артропатии [30]. В тех случаях, когда количество гемартрозов не превышало двух, отмечалась нормальная функция суставов. У всех остальных пациентов, у которых количество гемартрозов было более двух, выявлялись изменения в суставах (см. таблицу) [30].

Влиянию разных режимов гемостатической терапии на развитие гемофилической артропатии посвящено множество исследований. Одно из самых наглядных – исследование М. Manco-Johnson и соавт. [31], в которое были включены 65 пациентов с гемофилией в возрасте до 30 мес. Все пациенты были разделены на 2 группы: 32 пациентам прово-

дили профилактическую гемостатическую терапию, 33 пациентам – терапию по требованию. По достижении 6-летнего возраста у 93% пациентов, находящихся на профилактической терапии, признаков артропатии не выявлено. В то же время поражения суставов отсутствовали лишь у 55% пациентов, получавших терапию по требованию. По данным МРТ риск развития артропатии на 83% снижался у пациентов, получавших профилактическую гемостатическую терапию. Число спонтанных гемартрозов и других кровоизлияний значительно возрастало у пациентов, получавших терапию по требованию (рис. 4) [31].

Многочисленные исследования подтвердили наличие субклинических проявлений повреждения суставов. I. den Uijl и соавт. [32] отметили, что у 28% пациентов с легкой формой гемофилии и отсутствием клинических проявлений гемар-

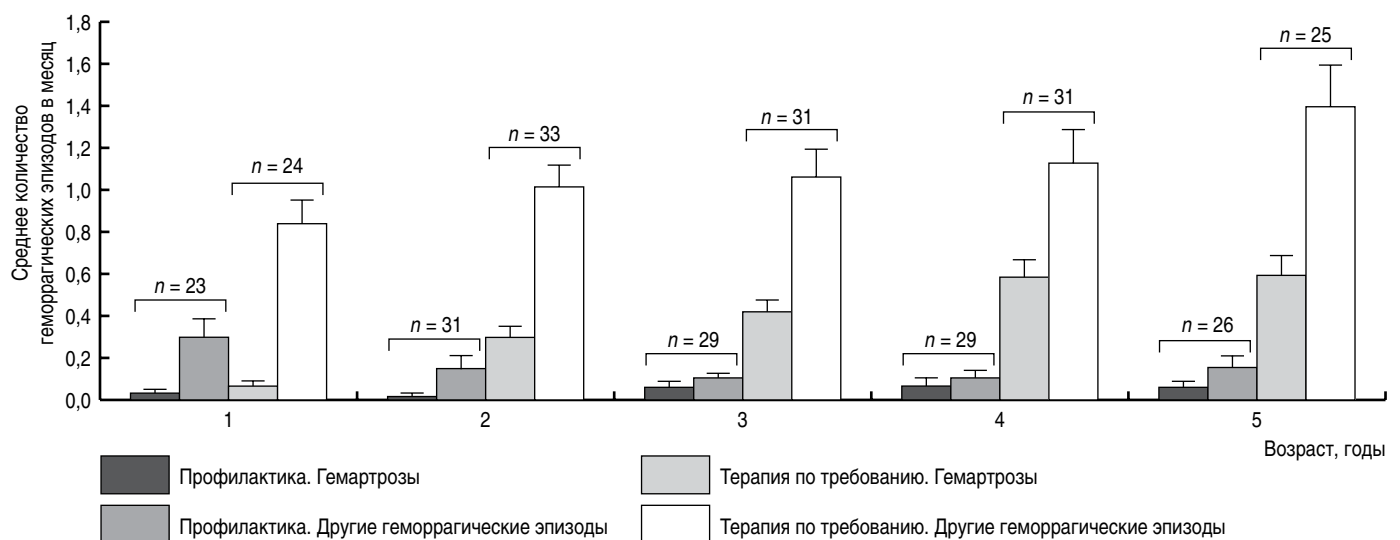


Рис. 4. **Частота геморрагических эпизодов у детей в зависимости от возраста и режима гемостатической терапии** (цит. по [31]). При гемостатической терапии по требованию количество гемартрозов и других кровоизлияний увеличивалось с возрастом, в то время как при профилактической гемостатической терапии количество гемартрозов и других геморрагических эпизодов оставалось небольшим и стабильным.

трозов на рентгенограмме и при МРТ выявляются признаки артропатии.

В одноцентровом ретроспективном исследовании 26 больных гемофилией получали профилактическую гемостатическую терапию. У 5 (19,2%) пациентов, у которых в анамнезе не было ни одного гемартроза, при МРТ были выявлены начальные признаки артропатии [33].

В исследовании эффективности высоких доз концентрата фактора свертывания крови при профилактической гемостатической терапии у пациентов с гемофилией младшего детского возраста по данным МРТ у 20 (30,8%) из 65 пациентов при отсутствии в анамнезе гемартрозов были выявлены изменения мягких тканей голеностопных, коленных и локтевых суставов, а у 17 (26,2%) из 65 пациентов – отложение гемосидерина [34].

Первая классификация тяжести гемофилии, предложенная в 1958 г. R.Biggs и R.MacFarlane [35], существовала на протяжении многих лет и в 2001 г. была одобрена Комитетом по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee) Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Однако с тех пор значительно изменились методы лечения, более точной стала лабораторная диагностика, накоплен огромный многоцентровый опыт лечения больных гемофилией, на основании чего стало понятно, что существуют различные фенотипы больных гемофилией при одной и той же тяжести согласно существующей классификации. Это подтвердилось в ходе исследования, проведенного в Нидерландах в 2011 г., в которое были включены 377 пациентов с гемофилией, из них 182 (48,3%) пациента с тяжелой формой, 73 (19,4%) пациента со среднетяжелой формой и 122 (32,3%) пациента с легкой формой заболевания [36]. В целом различия между тяжелой и нетяжелой формами гемофилии были очевидны. У пациентов со среднетяжелой формой гемофилии значительно реже наблюдались спонтанные кровоизлияния и поражения опорно-двигательного аппарата были менее выраженными. Различия между среднетяжелой и легкой формами гемофилии не были столь очевидными, в основном из-за вариабельности клинического течения при гемофилии сред-

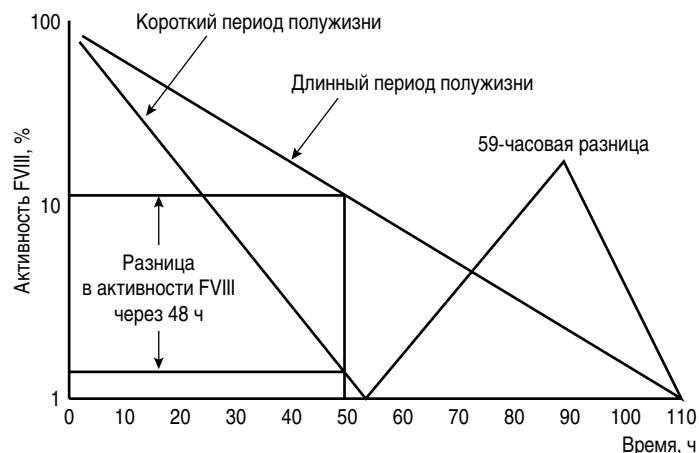


Рис. 5. Различные периоды полужизни FVIII при болюсном введении препарата дефицитного фактора в дозе 30 МЕ/кг у пациентов возрасте 10–65 лет (цит. по [40]). Разница во времени достижения активности FVIII 1% составляет до 59 ч.

ней тяжести. Группа пациентов со среднетяжелой формой гемофилии была очень разнородной. Возраст, когда был установлен диагноз, и возраст, когда было проведено первое лечение в этой группе, были схожи с таковым в группе пациентов с легкой формой, тогда как первое кровоизлияние в сустав было значительно раньше. Объясняется это тем, что существуют разные фенотипы течения заболевания. Известны также разные фенотипы течения заболевания при тяжелой форме гемофилии [37]. Поддержание активности дефицитного фактора в крови пациента более 1% позволяет избежать спонтанных кровоизлияний и сохранить функцию опорно-двигательного аппарата [27, 38, 39].

Более того, при проведении фармакокинетических исследований с введением эквивалентных доз препаратов FVIII отмечены различия в достигнутой активности дефицитного фактора свертывания крови у пациентов с одинаковой исходной активностью этого фактора. Выявлены различные периоды полужизни фактора: короткий и длинный. Разница в длительности периодов полужизни у разных пациентов составила до 59 ч (рис. 5) [40].

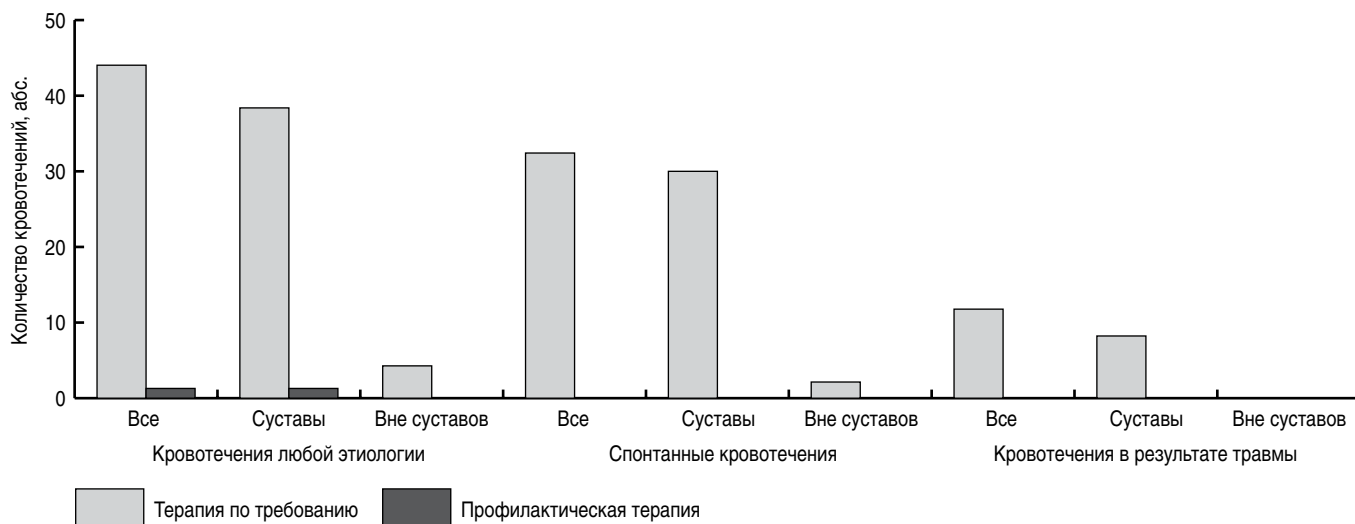


Рис. 6. Количество кровотечений у больных гемофилией при профилактической гемостатической терапии и при терапии по требованию (цит. по [41]).

Таким образом, знание фармакокинетических характеристик позволяет корректировать дозы вводимого дефицитного фактора свертывания крови и избегать длительного снижения активности дефицитного фактора в крови менее 1%, что позволит предотвратить возникновение спонтанных кровотечений и развитие артропатии.

Преимущества профилактической гемостатической терапии хорошо продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, в котором для лечения больных гемофилией А использовали рекомбинантный полноцепочечный FVIII, не содержащий человеческих и животных белков. Была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность препарата, не было зарегистрировано ни одного случая развития ингибитора [41]. В исследовании приняли участие 66 пациентов в возрасте от 7 до 65 лет с исходной активностью FVIII менее 2%. В течение первых 6 мес пациенты получали терапию по требованию. Затем все пациенты были переведены на профилактическую гемостатическую терапию: стандартную (32 пациента) или терапию, подобранную согласно данным проведенных фармакокинетических исследований (34 пациента). При стандартной профилактической терапии доза препарата составляла 20–40 МЕ/кг каждые 48 ч. При профилактической терапии, основанной на данных фармакокинетики, препарат вводили из расчета 20–80 МЕ/кг каждые 72 ч. При проведении терапии по требованию в течение 6 мес суммарно было зарегистрировано 1640 эпизодов кровотечений, в то время как во время профилактического лечения количество кровотечений было значительно меньше: 104 эпизода кровотечения у 19 из 32 пациентов при стандартной профилактике и 141 эпизод кровотечения у 25 из 34 пациентов при профилактической терапии, основанной на данных фармакокинетики (рис. 6) [41]. Следует отметить, что во время лечения по требованию не было зарегистрировано ни одного пациента, у которого не было бы кровотечений. Когда же эти больные были переведены на профилактическую гемостатическую терапию, у 13 (40,6%) из 32 и у 9 (26,5%) из 34 пациентов в течение 6 мес не было ни одного эпизода кровотечения [41].

Анализ данных о пациентах, получавших различные режимы профилактической гемостатической терапии, показал, что оба режима профилактики являются эффективными и значительно снижают количество спонтанных кровоизлияний, тем самым предотвращают развитие гемофилической артропатии и повышают качество жизни пациентов [41].

При профилактической гемостатической терапии пациенты могут вести нормальный образ жизни, много двигаться, заниматься спортом. Чем более активный образ жизни ведут пациенты гемофилией, тем более развитый у них опорно-двигательный аппарат. Регулярные занятия физической культурой приводят к увеличению силы, гибкости и площади сечения скелетной мускулатуры, предупреждают развитие ожирения и играют огромную роль в предотвращении развития артропатии [42, 43].

В исследовании влияния дозированной физической нагрузки у 23 собак с тяжелой гемофилией (активность FVIII менее 1%) наблюдалось значительное повышение активности FVIII (до 18,6%) и уменьшение времени свертывания крови (с 15 до 12 мин) после физической нагрузки [44]. У людей

с гемофилией при занятиях на велоэргометре было выявлено уменьшение времени выработки факторов свертывания крови, т.е. уменьшение среднего значения протромбинового времени с 11,7 до 11,2 с и повышение активности FII и FVII [45].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют, что для предотвращения развития гемофилической артропатии необходимо стремиться свести к минимуму количество кровоизлияний в суставы. Для этого пациентам с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии необходимо проводить профилактическую гемостатическую терапию. В большинстве случаев, учитывая разные фенотипы течения заболевания, необходим индивидуальный подход в выборе режима терапии, что позволяет избежать появления гемофилической артропатии, дает возможность пациентам вести активный образ жизни, что в свою очередь укрепляет опорно-двигательный аппарат, предотвращая развитие артропатии крупных суставов и инвалидизации.

Литература/References

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Roosendaal G, Lapeere FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl. 3):117-21.
3. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20(4):459-63.
4. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl. 3):10-3.
5. Roy S, Ghadially FN. Synovial membrane in experimentally-produced chronic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(4):402-14.
6. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):588-91.
7. Mainardi CL, Levine PH, Werb Z, Harris ED Jr. Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis Rheum*. 1978;21(1):137-44.
8. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(343):6-11.
9. Rodríguez-Merchán EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl. 3):1-3.
10. Dabbagh AJ, Trenam CW, Morris CJ, Blake DR. Iron in joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(1):67-73.
11. Hough AJ, Banfield WG, Sokoloff L. Cartilage in hemophilic arthropathy. Ultrastructural and microanalytical studies. *Arch Pathol Lab Med*. 1976;100(2):91-6.
12. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1981;63B(4):601-9.
13. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lapeere FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(3):540-5.
14. Nishiya K. Stimulation of human synovial cell DNA synthesis by iron. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1802-7.
15. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*. 2002;100(3):912-6.
16. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lapeere FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):1033-9.
17. Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, Bijlsma JW, Theobald M, Hazewinkel HA, et al. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent

- adverse effects on cartilage and synovial tissue. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(4):433-40.
18. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-40.
 19. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol*. 2003;30(2):339-44.
 20. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jacobs KM, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):2024-31.
 21. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol*. 2003;162(3):943-51.
 22. Burkhardt H, Schwingel M, Menninger H, Macartney HW, Tschesche H. Oxygen radicals as effectors of cartilage destruction. Direct degradative effect on matrix components and indirect action via activation of latent collagenase from polymorphonuclear leukocytes. *Arthritis Rheum*. 1986;29(3):379-87.
 23. Nathalie NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-40.
 24. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of haemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(149):153-9.
 25. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2006;12(3):241-7.
 26. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia*. 2000;6(3):162-9.
 27. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five year's experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992; 232(1):25-32.
 28. Aledort L. Experience with prophylactic treatment in USA. Clinical benefits; a multi-central view. In: Royal Society of Medicine Services Ltd, Round Table Series No. 25. Oxford: Alden Press; 1991:26-31.
 29. Wood K, Omer A, Shaw MT. Haemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. *Br J Radiol*. 1969;42(499):498-505.
 30. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002;8(2):98-103.
 31. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
 32. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Roosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(1):83-90.
 33. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18(3):369-74.
 34. Kraft J, Blanchette V, Babyn P, Feldman B, Cloutier S, Israels S, et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12): 2494-502.
 35. Biggs R, MacFarlane RG. Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *Br J Haematol*. 1958;4(1):1-27.
 36. Den Uijl IE, Mauser Bunshoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849-53.
 37. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-43.
 38. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden.VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand*. 1965(Suppl. 77):3-132.
 39. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105(4):1109-13.
 40. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):2-10.
 41. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012;10(3):359-67.
 42. Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HH, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2003;9(1):86-93.
 43. Skinner M, Street A. Global data and haemophilia care trends: commentary. *Haemophilia*. 2010;16(1):18-9.
 44. Othman M, Powell S, Chirinian Y, Hegadorn C, Hopman W, Lillicrap D. Thromboelastography reflects global hemostatic variation among severe haemophilia A dogs at rest and following acute exercise. *Haemophilia*. 2009;15(5):1126-34.
 45. Koch B, Luban NL, Galioto FM Jr, Rick ME, Goldstein D, Kelleher JF Jr. Changes in coagulation parameters with exercise in patients with classic hemophilia. *Am J Hematol*. 1984;16(3):227-33.

Информация о соавторах:

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Телефон: (495) 613-2469
E-mail: v.zorenko@mail.ru

Карпов Евгений Евгеньевич, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Телефон: (495) 612-4392
E-mail: karpov.evg@mail.ru