

На правах рукописи

**АНОХИН**

Дмитрий Юрьевич

**ЦИФРОВАЯ МИКРОФОКУСНАЯ РЕНТГЕНОГРАФИЯ  
В МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук доцент **Железняк Игорь Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Васильев Александр Юрьевич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Обраменко Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, заведующая отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», г. Волгоград

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.11 на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



**Язенюк Аркадий Витальевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное заболевание суставов (распространенность в популяции достигает 2%). Его течение сопровождается прогрессирующим деструктивным поражением суставов и приводит к ранней инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни пациентов (Вакуленко О.Ю. и соавт., 2011; Mattila K. et al., 2015; Smolen J.S. et al., 2016).

Наряду с быстрым началом терапии сразу после установки диагноза и ведением больного под тщательным ее контролем, важным принципом успешного лечения РА является изменение схемы терапии при ее недостаточной эффективности (Breedveld F., 2011; Tavares R. et al., 2014; Smolen J.S. et al., 2016, 2018). Лабораторные показатели воспалительной активности не всегда позволяют объективно оценить динамику течения заболевания, так как не являются специфичными именно для РА. Вместе с тем, эксперты EULAR (Европейской Антиревматической Лиги) отмечают, что воспалительные изменения в суставах, выявленные по данным лучевых методов исследования могут быть более информативным признаком прогнозирования ответа на лечение, чем клинические признаки активности заболевания, при этом динамика деструктивных изменений может быть использована для прогнозирования ответа на терапию (Colebatch A.N. et al., 2013).

Таким образом, актуальным остается поиск оптимального метода мониторинга лечения РА.

**Степень разработанности темы.** Использование рентгеновской компьютерной томографии при РА не нашло широкого применения. Метод не позволяет выявлять ранние признаки поражения: отек мягких тканей и костного мозга, синовит, выпот, паннус (Розенгауз Е.В., 1993; Dohn U.M. et al., 2008). В настоящее время для обследования суставов при РА активно используется магнитно-резонансная томография (Schwenzer N.F., 2010; Axelsen M.B. et al., 2014). Этот метод позволяет выявить синовит, отек костного мозга, изменения хрящевой и эрозивное поражение костной ткани (Li M. et al., 2015; Moller-Bisgaard S. et al., 2015). Большое внимание уделяется возможностям ультразвукового метода исследования, который позволяет выявить синовит, гипертрофию синовиальной оболочки, эрозивное поражение костной ткани (Mandl P. et al., 2013; Narman H. et al., 2015). Вместе с тем, в настоящее время, «золотым стандартом» оценки деструктивных изменений в суставах продолжает оставаться рентгенография (Беляева И.Б., 2007; Voesen M. et al., 2009; Ikeda K. et al., 2013). Этот метод широко доступен. Для него разработаны способы количественной оценки

деструктивных изменений (методы Шарпа, SENS), которые внедрены в клиническую практику. Однако доказано, что рентгенография, являясь самым распространенным и часто используемым методом для обследования пациентов с РА, обладает низкой чувствительностью при выявлении ранних рентгенологических признаков этого заболевания (Salaffi F. et al., 2014; Rosado-de-Castro P.H. et al., 2014).

Таким образом, разработка методов, позволяющих повысить разрешающую способность рентгенографии для детальной оценки деструктивных изменений суставов у больных РА и достоверно оценивать рентгенологическую динамику этого заболевания, остается актуальной.

Одной из наиболее перспективных в этом отношении методик является цифровая микрофокусная рентгенография с прямым увеличением изображения. Она позволяет производить более тонкую оценку структурных изменений костной ткани (Васильев А.Ю. и соавт., 2009; Буланова И.М., 2011; Обраменко И.Е., 2014). Установлено, что выполнение микрофокусного исследования по сравнению с рентгенографией, сопровождается меньшей лучевой нагрузкой (4–13 раз) (Потрахов Н.Н., 2004). Однако, вопросы об оптимальной методике проведения, возможностях и эффективности микрофокусной рентгенографии в оценке рентгенологической динамики и мониторинге лечения РА пока остаются не решенными. Это обуславливает актуальность и необходимость настоящего исследования.

**Цель исследования.** Совершенствование рентгенологического мониторинга лечения ревматоидного артрита за счет применения цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения.

**Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность существующих методов лучевой диагностики в выявлении признаков, используемых для мониторинга лечения ревматоидного артрита.
2. Разработать методику цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением для мониторинга лечения ревматоидного артрита.
3. Оценить эффективность разработанной методики цифровой микрофокусной рентгенографии с использованием методов Шарпа и SENS при мониторинге лечения ревматоидного артрита.
4. Оценить роль динамики деструктивных изменений в прогнозе течения ревматоидного артрита.

**Научная новизна.** Усовершенствована методика проведения микрофокусной рентгенографии для выполнения рентгенологического исследования кистей и стоп пациентов с РА. Доказана эффективность применения усовершенствованной методики проведения цифровой микрофокусной рентгенографии для обнаружения деструктивных изменений суставов кистей и стоп у пациентов с клиническими признаками дебюта заболевания. Показано преимущество усовершенствованной методики проведения цифровой микрофокусной рентгенографии по сравнению с рентгенографией в оценке динамики лечения РА, особенно на ранних стадиях заболевания.

Доказана эффективность метода SENS в сочетании с усовершенствованной методикой проведения микрофокусной рентгенографии, для оценки деструктивных изменений суставов кистей и стоп у пациентов с ранним РА.

Впервые выявлена достоверная взаимосвязь между рентгенологической картиной, полученной при помощи выполнения цифровой микрофокусной рентгенографии в динамике, и активностью РА.

Впервые проанализированы и обобщены возможности цифровой микрофокусной рентгенографии в мониторинге эффективности лечения РА.

**Теоретическая и практическая значимость.** Усовершенствованный способ выполнения микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения позволяет расширить возможности рентгенологического метода в диагностике и оценке динамики рентгенологической картины РА и обеспечить мониторинг эффективности проводимой терапии этого заболевания.

По данным микрофокусной рентгенографии систематизирована и дополнена рентгенологическая семиотика РА, с учетом порядка появления и прогрессирования деструктивных изменений в костной ткани кистей и стоп на разных стадиях заболевания.

Оценена эффективность упрощенного метода оценки выраженности рентгенологических изменений (SENS). Доказано, что использование этого метода в оценке результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии, позволяет упростить процедуру количественной оценки выраженности деструктивных изменений костной ткани кистей и стоп пациентов с ранним РА.

Результаты проведенного исследования легли в основу оформленного рационализаторского предложения по использованию микрофокусной рентгенографии для диагностики ревматических заболеваний в условиях стационара. Оформлен патент на изобретение №2585403 (зарегистрирован в государствен-

ном реестре изобретений 05.05.2016 г.). Оформлен электронный ресурс ИНИПИ РАО ОФЕРНиО «База микрофокусных рентгенограмм пациентов с ревматоидным артритом» №21175 от 02.09.2015 года.

**Методология и методы исследования.** Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализирован 231 источник, из них 72 – отечественных, 159 – зарубежных. На втором этапе была разработана методика проведения микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения для диагностики и контроля эффективности терапии РА.

На третьем этапе оценивали взаимосвязь активности РА и выраженности деструктивных изменений в суставах кистей и стоп на разных стадиях заболевания. Сравнивали возможности рентгенографии и цифровой микрофокусной рентгенографии в контроле динамики деструктивных изменений кистей и стоп пациентов. Проводили статистическую обработку полученных результатов.

Всего обследовано 123 пациента с верифицированным диагнозом РА, проходивших обследование и лечение на ревматологическом отделении клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России (г. Санкт-Петербург) в период с 2008 по 2016 гг.

Возраст обследуемых составил от 18 до 77 лет, средний возраст  $53,3 \pm 11,9$  лет. Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование. Рентгенография и микрофокусная рентгенография кистей и стоп были выполнены в начале исследования, через 6 и 12 месяцев. Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование кистей было выполнено 30 пациентам с ранним РА.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Цифровая микрофокусная рентгенография с прямым увеличением изображения в 5,5 раза по информативности существенно превосходит рентгенографию и позволяет с высокой точностью выявлять деструктивные изменения при ревматоидном артрите и проводить их количественную оценку.

2. Применение метода SENS для оценки результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии позволяет существенно упростить процесс количественной оценки выраженности деструктивных изменений у пациентов с ранним РА при сохранении информативности.

3. Результаты микрофокусной рентгенографии, оцениваемые в динамике, позволяют оценить эффективность терапии ревматоидного артрита и являются прогностическим критерием течения заболевания.

**Публикации.** Результаты исследований по теме диссертации представлены в 11 печатных работах, в том числе 3 из них – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки обследованных пациентов ( $n=123$ ), применением современных методов лучевого исследования (цифровая рентгенография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковые исследования, цифровая микрофокусная рентгенография), а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики.

**Основные положения диссертации** обсуждены на Невском радиологическом форуме (СПб, 2013; 2018); заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб, 2012, 2015); Конференции молодых ученых (СПб, 2012); Всероссийской конференции «Актуальные вопросы гематологии» (Москва, 2015), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017), XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (СПб, 2018).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Материалы работы используются в диагностической и лечебной работе клиники факультетской терапии и кафедры рентгенологии и радиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России.

**Личный вклад автора в проведенное исследование.** Тема и план диссертации, её основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Разработана формализованная карта обследования пациента и на её основе создана электронная база данных.

Автор лично выполнял рентгенографию и микрофокусную рентгенографию, магнитно-резонансную томографию и УЗИ, участвовал в клиническом

обследовании пациентов, осуществлял публикацию результатов настоящего диссертационного исследования.

Суммарный личный вклад автора в изучение литературы, сбор и анализ клинического материала, статистическую обработку результатов исследований и написание диссертации составил 100%.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с описанием усовершенствованного метода проведения микрофокусной рентгенографии, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 21 таблицу и 23 рисунка.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

С 2008 по 2016 год на базе кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) и клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова было проведено клинико-инструментальное обследование 123 пациентов с РА. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом академии.

Все пациенты были обследованы с помощью клинических, лабораторных, лучевых и иммунологических методов. Всем обследуемым была выполнена рентгенография и микрофокусная рентгенография кистей и стоп. Рентгенологическое исследование повторяли в динамике (через 6 и 12 месяцев от начала заболевания). Кроме того, 30 больным с ранним РА были выполнены МРТ и УЗИ кистей, что позволило получить данные об эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении ранних признаков этого заболевания.

Для оценки активности заболевания был использован показатель активности DAS28 (disease activity score). Оценка ответа на терапию осуществлялась по динамике изменения индекса DAS28, в соответствии с рекомендациями, указанными в Национальном руководстве «Ревматология» (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008).

Рентгенография кистей и стоп была выполнена по стандартной методике. Исследования выполняли на рентгеновском аппарате «Vertix UM» (Siemens, Германия). Технические условия составляли: напряжение – 40 кВ, количество электричества – 10 мАс. Получение цифровых рентгеновских изображений и их обработку осуществляли с использованием системы компьютерной радиологии ADC Compact (AGFA, Бельгия).



В дополнение к рентгенографии всем пациентам была выполнена прицельная цифровая микрофокусная рентгенография с прямым увеличением изображения, которая представляет собой совокупность способа микрофокусной съемки (в данной работе с прямым увеличением изображения в 5,5 раза) и получения изображения при помощи цифровой системы визуализации. Микрофокусную рентгенографию выполняли на портативном микрофокусном рентгеновском аппарате «ПАРДУС-У». Размер фокусного пятна – 0,1 мм, напряжение – 50–70 кВ, средний ток – 0,1 мА, время экспозиции – 0,1–3,0 с.

Магнитно-резонансная томография кистей и лучезапястных суставов с контрастным усилением была выполнена 30 пациентам с ранним РА. Обследование выполняли на магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Получали аксиальные, корональные и сагиттальные срезы с использованием T1-ВИ, T2-ВИ, T2-ВИ FAT SAT (T2-ВИ с использованием жироподавления), PD FAT SAT (протонно-взвешенные изображения с использованием жироподавления) импульсных последовательностей. Для контрастного усиления использовали гадолиний-содержащий препарат в дозировке 0,2 мл/кг.

Ультразвуковое исследование кистей и лучезапястных суставов было выполнено 30 пациентам с ранним РА. Обследование проводили на аппарате «Aplio 500» (Toshiba, Япония) линейным датчиком с частотой 7–14 МГц. Выполняли поперечное и продольное сканирование в В-режиме, а также энергетическое и цветовое доплеровское картирование. Оценивали капсулу и структуру сустава, контуры костей, сухожилия мышц сгибателей и разгибателей кисти.

Статистическая обработка результатов была выполнена на персональном компьютере с использованием программ: Excel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 8.0 (StatSoft, США).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Разработка оптимального способа проведения микрофокусной рентгенографии пациентам с ревматоидным артритом**

Этот этап исследования состоял из нескольких частей. Для выбора наиболее информативных зон микрофокусного исследования, с учетом преимуществ МРТ в диагностике ранних костных изменений, на первом этапе проводили МР-обследование кистей 30 пациентов с длительностью РА до 12 месяцев. В результате исследования была определена частота эрозивного поражения каждого сустава.

Эрозии были выявлены у 24 (80%) пациентов. По данным МРТ, наиболее часто эрозии при раннем РА локализовались в суставах запястий, лучезапястных суставах, пястно-фаланговые и межфаланговые суставах II-IV пальцев кистей (рисунок 1а). Именно в этих областях требуется проводить подсчет выраженности деструктивных изменений модифицированным методом Шарпа и методом SENS. В суставах стоп первые эрозии при РА чаще определяются в II-V плюснефаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах и межфаланговых суставах I пальцев (Смирнов А.В., 2016). Рисунок 1б.

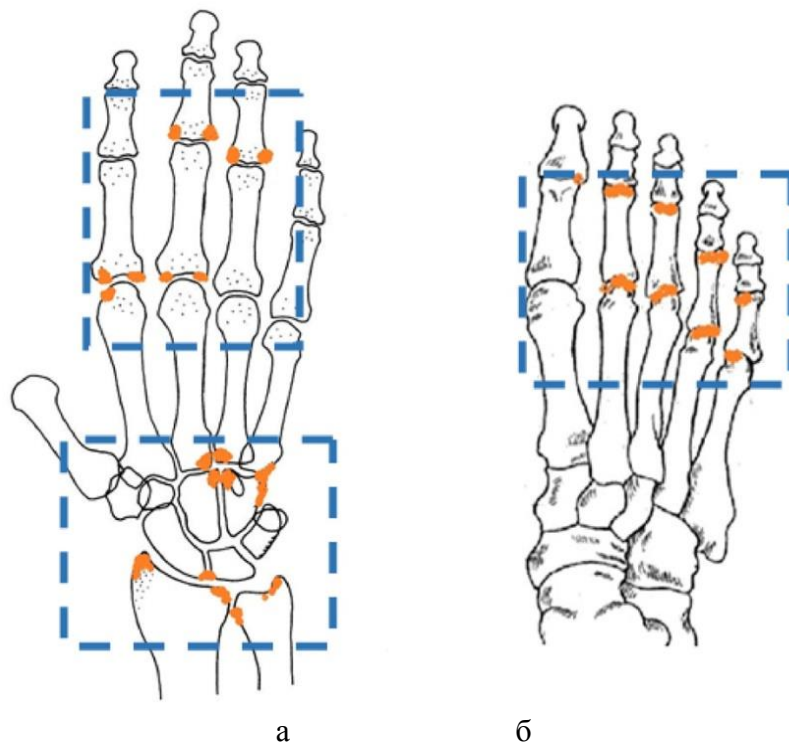


Рисунок 1 – Области локализации эрозивных изменений в кистях (а) и стопах (б) пациентов с длительностью ревматоидного артрита до 12 месяцев по данным МРТ с контрастным усилением (обозначено оранжевым цветом). Синим пунктиром обозначены «зоны интереса»

Таким образом, локализацию эрозий в кистях и стопах можно условно разделить на три зоны для выполнения микрофокусной рентгенографии (на рисунке 1 они обозначены синим пунктиром). Максимальные размеры зон приблизительно сопоставимы и составляют  $6,3 \times 7,8$  см. Учитывая размеры стандартной кассеты  $35 \times 43$  см оптимальная степень увеличения, обеспечивающая полноценную визуализацию этих зон с сохранением преимуществ микрофокусного исследования, составляет 5,5 раза. Используя минимальное значение кожно-фокусного расстояния для микрофокусных аппаратов (10 см) рассчитали расстояние от источника излучения до приемника изображения, которое составило 55 см.

Рассчитанные параметры позволяли проецировать рентгеновское изображение любой «зоны интереса» на стандартную кассету 35×43 см с увеличением изображения в 5,5 раза. Полученные микрофокусные рентгенограммы оценивали по одной схеме с рентгенограммами, используя модифицированный метод Шарпа и метод SENS. Прогрессированием деструктивных изменений считалось увеличение индекса Шарпа и индекса SENS более чем на единицу по сравнению с предыдущими результатами оценки.

### **Анализ возможностей методов лучевой диагностики в выявлении признаков заболевания у пациентов с ранним ревматоидным артритом**

Полученные данные о частоте выявления основных признаков РА различными методами лучевой диагностики представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота выявления признаков заболевания в кистях пациентов с ранним ревматоидным артритом

Признак	Встречаемость признака по данным различных методик визуализации, абс., (%)			
	МРТ	УЗИ	РГ	МФРГ
Отек костного мозга	14 (46,7%)	–	–	–
Синовит	19 (63,3%)	21 (70%)	–	–
Эрозии	24 (80%)	11 (36,7%)	6 (20%)	17 (56,6%)
Теносиновит	20 (66,7%)	16 (53,3%)	–	–
Кисты	18 (60%)	–	14 (46,6%)	16 (53,3%)
Околосуставной остеопороз	–	–	18 (60%)	19 (63,3%)
Сужение суставной щели	–	–	12 (40%)	11 (36,7%)

Наиболее специфичным признаком РА являются эрозии костной ткани. При помощи микрофокусной рентгенографии они были выявлены у 17 (56,6%) пациентов. Этот метод визуализации позволяет выявить большее число эрозий в сравнении с УЗИ и рентгенографией (у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно). По данным МРТ эрозии определялись у 24 (80%) пациентов.

Учитывая доказанную по результатам большого числа исследований высокую чувствительность и специфичность МРТ в диагностике деструктивных изменений у больных с ранним РА, данный метод использовался как референтный при проведении сравнительного анализа диагностической эффективности рентгенографии, микрофокусной рентгенографии и УЗИ в данной группе пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика диагностических возможностей рентгенографии, МФРГ и УЗИ в выявлении эрозий у пациентов с ранним ревматоидным артритом

Метод лучевой диагностики	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
Рентгенография	20,8	83,3	33,3
УЗИ	37,5	66,6	43,3
МФРГ	66,6	83,3	70,0

Как следует из данных этой таблицы среди скрининговых методов наибольшей чувствительностью и точностью по результатам сравнительного анализа обладала МФРГ (66,6% и 70% соответственно), при высокой специфичности (83,3%). Таким образом, достоверно доказана более высокая информативность МФРГ в выявлении эрозий у пациентов с ранним РА по сравнению с рентгенографией и УЗИ ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ показал, что применение усовершенствованной методики МФРГ позволяет получать рентгенограммы, которые дают возможность проводить более детальную оценку патологического процесса в мелких суставах при РА. Так, на ранних стадиях заболевания использование этой методики позволяет выявить минимальные изменения костной структуры, в том числе поверхностные эрозии небольших размеров, не определяющиеся при помощи рентгенографии. Также, применение усовершенствованной методики МФРГ позволяет отчетливо выявлять кистовидные просветления, признаки остеопороза и другие патологические изменения костной ткани.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения усовершенствованной методики МФРГ для мониторинга лечения РА.

#### **Результаты цифровой микрофокусной рентгенографии в оценке динамики и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита**

У 68 пациентов из 123 обследованных был диагностирован РА в ранней или развернутой стадии (длительность заболевания до 2 лет). Эти пациенты были разделены на 4 группы по степени ответа на лечение по индексу DAS28:

I группа (n=29, 42,6%) – пациенты со значимой положительной динамикой активности РА;

II группа (n=16, 23,5%) – пациенты с удовлетворительным эффектом от лечения;

III группа (n=10, 14,7%) – пациенты с отрицательной динамикой;

IV группа (n=13, 19,1%) – пациенты без эффекта от лечения.

Динамика рентгенологических изменений суставов (с использованием модифицированного метода Шарпа) через 6 и 12 месяцев в зависимости от результатов лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Рентгенологическая динамика у пациентов с ранним ревматоидным артритом в зависимости от активности заболевания

Группа, абс. (%)	Длительность лечения	МФРГ	
		Отсутствие прогрессирования абс. (%)	Прогрессирование абс. (%)
I, n=29 42,6%)	6 мес	26 (89,6%)	3 (10,4%)
	12 мес	26 (89,6%)	3 (10,4%)
II, n=16 23,5%)	6 мес	4 (25%)	12 (75%)
	12 мес	0 (0%)	16 (100%)
III, n=10 14,7%)	6 мес	0 (0%)	10 (100%)
	12 мес	0 (0%)	10 (100%)
IV, n=13 19,1%)	6 мес	2 (15,4%)	11 (84,6%)
	12 мес	0 (0%)	13 (100%)

Выявлено, что для большинства пациентов со значимой положительной динамикой активности заболевания (I группа) через 1 год характерно отсутствие рентгенологического прогрессирования на фоне лечения в первые полгода (у 89,6% пациентов по данным усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии). Напротив, у пациентов с отрицательной динамикой активности заболевания через 1 год (III группа) по результатам микрофокусной рентгенографии в первые полгода в 100% случаев отмечалось рентгенологическое прогрессирование.

Всем пациентам был проведен анализ корреляции рентгенологической и клинической картины РА. Установлено, что отсутствие рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в первые 6 месяцев заболевания в 76% случаев сопровождалось значимой положительной клинической динамикой через 1 год и лишь в 24% случаев отрицательной клинической динамикой, удовлетворительным эффектом, либо отсутствием эффекта от лечения ( $p < 0,05$ ).  
Рисунок 2.

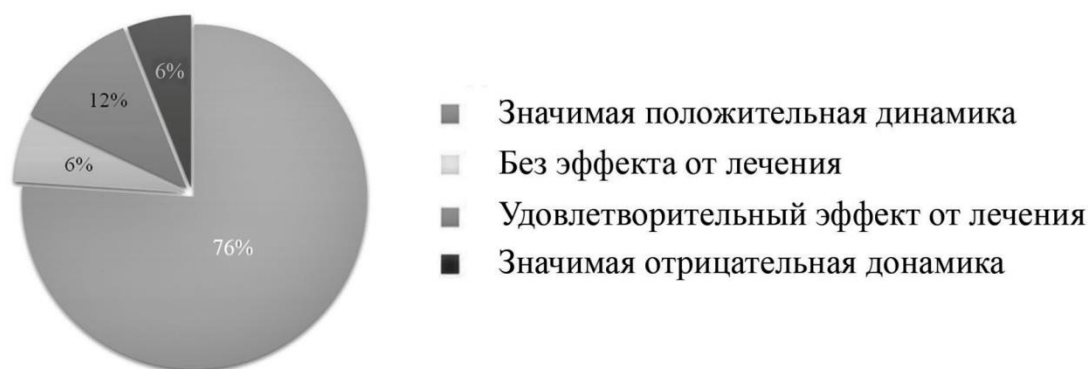


Рисунок 2 – Результаты лечения раннего ревматоидного артрита через 1 год у пациентов с отсутствием прогрессирования деструктивных изменений по данным усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии в первые 6 месяцев

Вместе с тем, прогрессирование деструктивных изменений по данным усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии в первые полгода в 91% наблюдений выявлялось при отрицательной клинической динамике, удовлетворительном эффекте от лечения и при его отсутствии через 1 год. Лишь в 9% случаев прогрессирование деструктивных изменений определялось при значимой положительной динамике лечения ( $p < 0,05$ ). Рисунок 3.

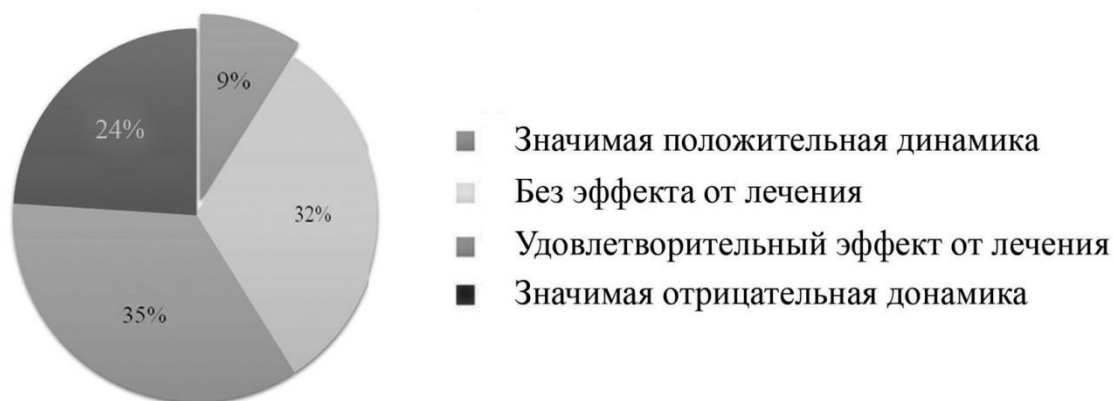


Рисунок 3 – Результаты лечения раннего ревматоидного артрита через 1 год у пациентов с отсутствием прогрессирования деструктивных изменений по данным усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии в первые 6 месяцев

Для оценки корреляции эффективности лечения через 1 год с рентгенологической динамикой в первые полгода всех пациентов с ранним РА ( $n=68$ ) разделили на две группы.

В I группу вошли пациенты со значимой положительной динамикой лечения по DAS28 через год ( $n=29$ ); во II – с удовлетворительным эффектом, без

эффекта от лечения и с отрицательной динамикой лечения по DAS28 через 1 год (n=39). Таблица 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь динамики результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии (с использованием модифицированного метода Шарпа) через 6 месяцев от начала лечения пациентов с ранним ревматоидным артритом с динамикой активности заболевания (по DAS28) через 1 год

Клинический признак	Встречаемость признака, абс. (%)		$p_{\text{ТМФ}}$	$p_{\chi^2}$	Клиническая информативность			
	Подгруппа				OR	DK	SN	SP
	I – 29 (42,6%)	II – 39 (57,4%)						
Прогрессирование деструктивных изменений	3 (10,3%)	31 (79,5%)	<0,05	<0,001	-33,6	-8,9	79,5	89,7
Отсутствие прогрессирования деструктивных изменений	26 (89,7%)	8 (20,5%)	<0,05	<0,001	33,6	6,4	89,7	79,5

*Примечание:  $p_{\text{ТМФ}}$ ,  $p_{\chi^2}$  – достоверность различий частот встречаемости по точному методу Фишера и критерию  $\chi^2$  Пирсона; OR – показатель «соотношения шансов» (величина относительного риска по Холдану); DK – прогностическая ценность признака («диагностический коэффициент»); SN, SP – диагностическая чувствительность и специфичность признака*

Из данных таблицы следует, что при прогрессировании деструктивных изменений (по данным усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии) через полгода лечения пациентов с ранним РА, значимая положительная клиническая динамика через год была достигнута лишь у 3 (10,3%) пациентов I группы и у 31 (79,5%) пациентов II группы. Вместе с тем, у 89,7% пациентов со значимым положительным изменением индекса активности РА прогрессирование деструктивных изменений по данным этой методики не наблюдалось ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при прогрессировании деструктивных изменений через полгода проводимой терапии по данным микрофокусной рентгенографии, риск, что лечение окажется неэффективным возрастает в 33,6 раза (OR=33,6). При этом наличие рентгенологического прогрессирования в течение первого полугодия заболевания является значимым (DK = -8,9) и высокочувствительным (79,5%) признаком прогноза результатов лечения через 1 год ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, динамика деструктивных изменений по данным микрофокусной рентгенографии через полгода от начала терапии, может быть использована как прогностический фактор эффективности лечения.

### **Результаты цифровой микрофокусной рентгенографии в прогнозировании и оценке динамики лечения длительно текущего ревматоидного артрита**

Все 55 пациентов с длительно текущим РА были разделены на 4 группы по степени ответа на лечение по индексу DAS28:

I группа (n=14; 25,4%) – пациенты со значимой положительной динамикой активности заболевания;

II группа (n=20; 36,4%) – пациенты с удовлетворительным эффектом от лечения;

III группа (n=10; 18,2%) – пациенты с отрицательной динамикой;

IV группа (n=11; 20%;) – пациенты без эффекта от лечения.

Динамика рентгенологических изменений у пациентов с длительно текущим РА через 6 месяцев и 12 месяцев в зависимости результатов лечения представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Структура рентгенологической динамики (с использованием модифицированного метода Шарпа) у пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом в зависимости от динамики активности заболевания

Группа, абс. (%)	Длительность лечения	Усовершенствованная МФРГ	
		Отсутствие прогрессирования абс. (%)	Прогрессирование абс. (%)
I, n=14 (25,4%)	6 мес	9 (64,3%)	5 (35,7%)
	12 мес	8 (57,1%)	6 (42,9%)
II, n=20 (36,4%)	6 мес	1 (5%)	19 (95%)
	12 мес	0 (0%)	20 (100%)
III, n=10 (18,2%)	6 мес	0 (0%)	10 (100%)
	12 мес	0 (0%)	10 (100%)
IV, n=11 (20%)	6 мес	2 (18,2%)	9 (81,8%)
	12 мес	0 (0%)	11 (100%)



Установлено, что при длительно текущем РА, при недостаточной эффективности лечения и активном прогрессировании заболевания (III группа) у 100% пациентов по результатам усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии в первые 6 месяцев отмечалось прогрессирование деструктивных изменений. Напротив, при значимом снижении активности заболевания по индексу DAS28 через год (I группа), у 64% пациентов по данным микрофокусной рентгенографии прогрессирование деструктивных изменений на фоне проводимой терапии отсутствовало.

Таким образом, существует корреляция между результатами лечения длительно текущего РА и динамикой рентгенологических изменений. Было установлено, что отсутствие прогрессирования при микрофокусной рентгенографии в большинстве наблюдений (в 75%) через полгода от начала лечения сопровождалось значимой положительной клинической динамикой через год (рисунок 4).

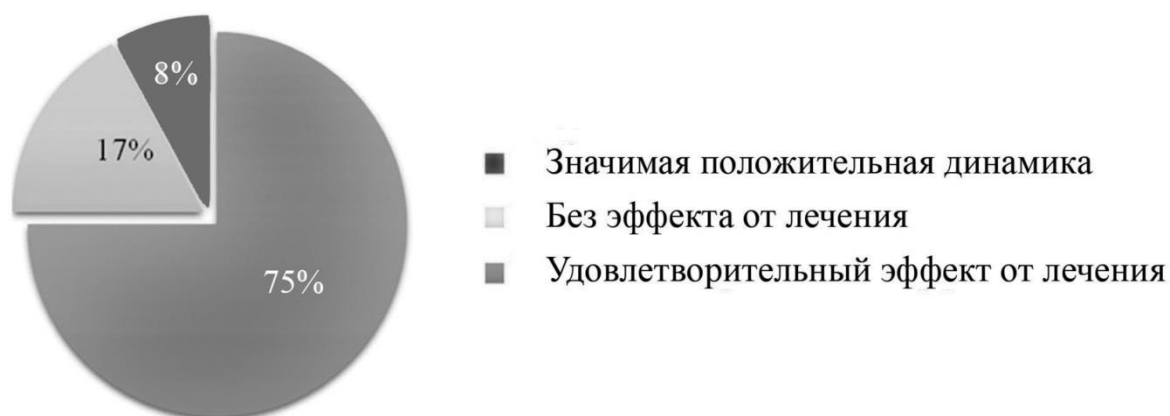


Рисунок 4 – Результаты лечения длительно текущего ревматоидного артрита через 1 год у пациентов с отсутствием прогрессирования деструктивных изменений по данным микрофокусной рентгенографии в первые 6 месяцев

Вместе с тем, при активном прогрессировании заболевания и недостаточной эффективности терапии не было пациентов с отсутствием рентгенологического прогрессирования ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, прогрессирование деструктивных изменений при микрофокусной рентгенографии наблюдалось у большинства пациентов при недостаточной эффективности терапии (в III и IV группах пациентов) ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5).

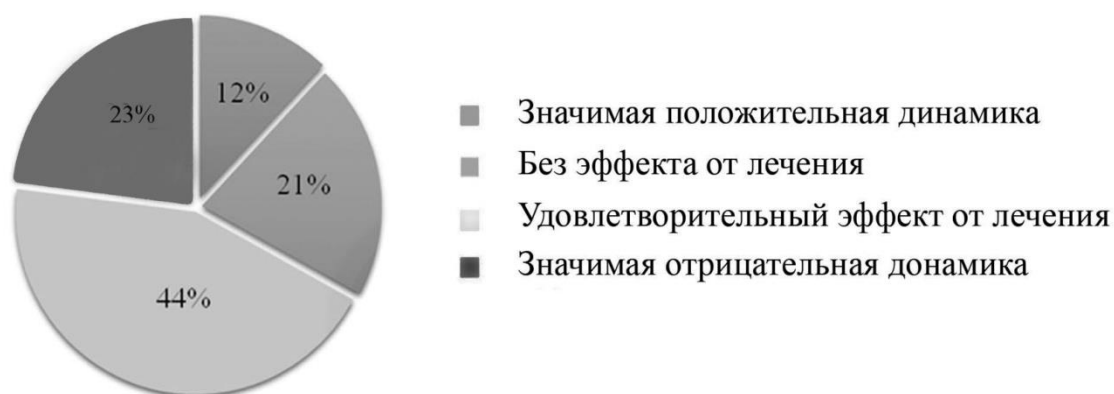


Рисунок 5 – Результаты лечения длительно текущего ревматоидного артрита через 1 год у пациентов с отсутствием прогрессирования деструктивных изменений по данным микрофокусной рентгенографии в первые 6 месяцев

Была проанализирована взаимосвязь динамики результатов микрофокусной рентгенографии через полгода от начала лечения 55 пациентов с длительно текущим РА с динамикой активности заболевания через 1 год. Для этого также были сформированы две подгруппы пациентов: I составили пациенты со значимой положительной динамикой лечения через год (n=14); II – с удовлетворительным эффектом, без эффекта от лечения и с отрицательной динамикой лечения (n=41). Таблица 6.

Таблица 6 – Взаимосвязь динамики результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии (с использованием модифицированного метода Шарпа) через полгода от начала лечения пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом с динамикой активности заболевания (по DAS28) через 1 год

Клинический признак	Встречаемость признака, абс. (%)		p <sub>ТМФ</sub>	p <sub>χ<sup>2</sup></sub>	Клиническая информативность			
	Группа I 14 (25,5%)	Группа II 41 (74,5%)			OR	DK	SN	SP
Прогрессирование деструктивных изменений	5 (35,7%)	38 (92,7%)	<0,001	<0,001	-22,8	-4,1	92,7	64,3
Отсутствие прогрессирования деструктивных изменений	9 (64,3%)	3 (7,3%)	<0,001	<0,001	22,8	9,4	64,3	92,7

Из данных таблицы следует, что при прогрессировании деструктивных изменений (по данным микрофокусной рентгенографии) через полгода лечения, значимая положительная динамика лечения через год была достигнута у 35,7% пациентов. В 92,7% наблюдений при прогрессировании деструктивных изменений в первые полгода было характерно отсутствие необходимого эффекта от терапии ( $p < 0,001$ ). По полученным результатам, у пациентов с длительно текущим РА, при прогрессировании деструктивных изменений в течение первых 6 месяцев проводимой терапии по данным микрофокусной рентгенографии, риск, что лечение окажется недостаточно эффективным возрастает в 22,8 раза ( $OR=22,8$ ).

Отсутствие прогрессирования деструктивных изменений по данным микрофокусной рентгенографии у пациентов со значимым положительным изменением индекса активности заболевания отмечалось в 64,3% случаев и лишь у 7% пациентов с недостаточным эффектом от лечения. При этом отсутствие прогрессирования деструктивных изменений является высокоспецифичным признаком прогноза эффективности лечения ( $Sp$  92,7%).

Таким образом, микрофокусная рентгенография позволяет достоверно оценивать эффективность проводимой терапии как при раннем, так и при длительно текущем РА.

### **Возможности упрощенного метода оценки рентгенологического прогрессирования изменений в суставах кистей и стоп (SENS) при использовании усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии**

Подсчет прогрессирования деструктивных изменений при рентгенографии по модифицированному методу Шарпа занимает больше времени, чем подсчет по методу SENS (Киричевская О.А. и соавт., 2007). В этой связи нами была изучена возможность применения упрощенного метода подсчета рентгенологических изменений (SENS) в определении прогрессирования раннего РА при микрофокусной рентгенографии.

Для анализа полученных результатов у пациентов с ранним РА (всего 68 человек) использовались те же группы пациентов: I группа ( $n=29$ ) – пациенты со значимой положительной динамикой лечения через год ( $n=29$ ); II группа ( $n=39$ ) – пациенты с удовлетворительным эффектом, без эффекта от лечения и с отрицательной динамикой лечения ( $n=39$ ). Таблица 7.

Таблица 7 – Взаимосвязь динамики результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии (с использованием метода SENS) через полгода от начала лечения пациентов с ранним ревматоидным артритом с динамикой активности заболевания (по DAS28) через 1 год

Клинический признак	Встречаемость признака абс. числа (%)		$p_{TMF}$	$p_{\chi^2}$	Клиническая информативность			
	Группа I 29 (42,6%)	Группа II 39 (57,4%)			OR	DK	SN	SP
Прогрессирование деструктивных изменений	3 (10,3%)	32 (82%)	0,0000	<0,001	-39,6	-9	82,1	89,7
Отсутствие прогрессирования деструктивных изменений	26 (89,7%)	7 (18%)	0,0000	<0,001	39,6	7	89,7	82,1

Согласно полученным результатам, показатели чувствительности и специфичности рентгенологической динамики выявляемой методом Шарпа (таблица 4, стр. 15) и методом SENS (таблица 7) сопоставимы и являются высокочувствительным и высокоспецифичным признаком прогнозирования эффективности проводимой терапии. Так чувствительность и специфичность такого признака как прогрессирование деструктивных изменений, при определении его методом Шарпа (таблица 4, стр. 15) и методом SENS (таблица 7) составляют 79,5% и 82,1% соответственно для чувствительности и 89,7% и 89,7% для специфичности. Чувствительность и специфичность такого признака как отсутствие прогрессирования деструктивных изменений, при определении его методом Шарпа (таблица 4, стр. 15) и методом SENS (таблица 7) составляют 89,7% и 89,7% соответственно для чувствительности, 79,5% и 82,1% соответственно для специфичности.

Таким образом, оценка рентгенологической динамики у пациентов с ранним РА по методу SENS с применением микрофокусной рентгенографии сопоставима с модифицированным методом Шарпа и может эффективно применяться для мониторинга лечения.

При сравнении времени оценки результатов, установлено, что для подсчета индекса выраженности рентгенологических проявлений РА в кистях и стопах у одного пациента по модифицированному методу Шарпа необходимо  $16,94 \pm 0,2$  мин, для подсчета по методу SENS  $6,061 \pm 0,2$  мин ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, у пациентов с ранним РА метод SENS является менее трудоемким, чем модифицированный метод Шарпа, при сохранении информативности.

### **Выводы**

1. Наиболее информативным рентгенологическим признаком, поддающимся количественной оценке при ревматоидном артрите являются эрозии костной ткани. Показатели чувствительности специфичности и точности усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением 5,5 раза в выявлении этого признака у пациентов с ранним ревматоидным артритом составили 66,6%, 83,3% 70,0%, что превышает показатели рентгенографии (20,8%, 83,3%, 33,3% соответственно).

2. МРТ и УЗИ являются дополнительными методами визуализации, повышающими информативность ранней диагностики ревматоидного артрита. Их применение дает представление об интенсивности воспалительного процесса на ранних стадиях и позволяет выявить неблагоприятные признаки дальнейшего течения заболевания, однако их использование для мониторинга лечения существенно ограничено.

3. Разработанная методика микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения 5,5 раза позволяет эффективно визуализировать деструктивные изменения, которые используются при количественной оценке методами Шарпа и SENS.

4. Применение метода SENS для количественного анализа результатов усовершенствованной методики микрофокусной рентгенографии по сравнению с методом Шарпа позволяет упростить процедуру анализа и сократить время оценки деструктивных изменений в суставах кистей и стоп у пациентов с ранним ревматоидным артритом в 2,5 раза при сохранении информативности.

5. Динамика деструктивных изменений при ревматоидном артрите, оцениваемая в течение 6 месяцев, является прогностическим критерием клинического течения заболевания в последующие 6 месяцев и служит показателем эффективности проводимой терапии ( $p < 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Микрофокусную рентгенографию с прямым увеличением изображения для мониторинга лечения ревматоидного артрита необходимо выполнять в шести «зонах интереса». По две зоны в каждой кисти (первая: суставы запястий и лучезапястные суставы, вторая: пястно-фаланговые и межфаланговые суставы II-IV пальцев) и по одной в каждой стопе (плюснефаланговые и прокси-

мальные межфаланговые суставы II-V пальцев). Увеличение в 5,5 раза оптимально для получения рентгеновского изображения этих зон при помощи стандартной рентгеновской кассеты 35×43.

2. При проведении исследования пучок рентгеновских лучей необходимо центрировать на средней части проксимальной фаланги II пальца, на головчатую кость и на проксимальную фалангу III пальца стопы. Для уменьшения динамической нерезкости при выполнении экспозиции, конечность необходимо фиксировать подушечками-утяжелителями.

3. При использовании стандартной рентгеновской кассеты 35×43 для получения рентгеновского изображения «зон интереса» с прямым увеличением в 5,5 раза, оптимальным расстоянием от источника излучения до объекта съемки является 10 см, от объекта съемки до приемника изображения 45 см.

4. Отрицательная динамика деструктивных изменений через 6 месяцев свидетельствует о прогрессировании заболевания несмотря на улучшение показателей активности ревматоидного артрита по DAS 28.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Стандартизация проведения МФРГ при РА по разработанной методике дает возможность создания программ автоматической количественной оценки выраженности деструктивных изменений с использованием искусственного интеллекта.

Актуальным также является изучение оценки влияния конкретных лекарственных препаратов (или их групп) на скорость прогрессирования деструктивных изменений при РА.

## **СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Анохин, Д.Ю. Возможности цифровой микрофокусной рентгенографии в диагностике остеоартроза, ревматоидного, псориатического и подагрического артритов / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов, Е.Н. Цыган, В.Я. Апчел // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – №4 (44). – С. 73–77.
2. Анохин, Д.Ю. Возможности цифровой микрофокусной рентгенографии в оценке динамики лечения ревматоидного артрита / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов, Е.Н. Цыган, В.Я. Апчел, Р.М. Акиев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – №4 (48). – С. 110–118.
3. Анохин, Д.Ю. Обоснование применения цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения в 5,5 раза для обследования кистей пациентов с ревматоидным артритом / Д.Ю. Анохин, И.С. Железняк // Радиология-практика. – 2016. – № 6 (60). – С. 6–14.

### **Список других печатных работ по теме диссертации:**

4. Анохин, Д.Ю. Использование цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения в диагностике ревматоидного артрита / Д.Ю. Анохин, Р.М. Акиев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – Прил. – 2009. – №4 (28). – С. 7–8.
5. Анохин, Д.Ю. Возможности цифровой микрофокусной рентгенографии в диагностике некоторых ревматических заболеваний / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов // Материалы VI Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2012». – М., – 2012. – С. 27–28.
6. Анохин, Д.Ю. Опыт использования микрофокусных аппаратов семейства «Пардус» в ранней диагностике некоторых ревматических заболеваний / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов // Материалы VIII Российско-Баварской конференции по биомедицинской инженерии. – СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2012. – С. 81–83.
7. Анохин, Д.Ю. Использование цифровой микрофокусной рентгенографии в выявлении и дифференциальной диагностике некоторых ревматических заболеваний / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов, Е.Н. Цыган, Т.В. Подлесная, Р.М. Акиев, Н.Н. Потрахов // Сборник научных работ Невского радиологического форума. – СПб.: Элби-СПб, 2013. – С. 215.

8. Анохин, Д.Ю. Опыт использования портативных цифровых микрофокусных рентгеновских аппаратов в полевых условиях / Д.Ю. Анохин, Г.Е. Труфанов, Е.Н. Цыган, Т.В. Подлесная, Р.М. Акиев, Н.Н. Потрахов // Сборник научных работ Невского радиологического форума. – СПб.: Элби-СПб, 2013. – С. 215–216.

9. Анохин, Д.Ю. Микрофокусная рентгенография в мониторинге лечения ревматоидного артрита / Д.Ю. Анохин, И.С. Железняк, В.Н. Малаховский, И.В. Бойков, В.В. Ипатов // Сборник тезисов конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб., 2017. – С. 14.

10. Анохин, Д.Ю. Возможности цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения в выявлении эрозивного поражения костной ткани при раннем ревматоидном артрите / Д.Ю. Анохин, И.С. Железняк, В.Н. Малаховский, О.А. Сигина // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №1(9). – С. 175–176.

11. Анохин, Д.Ю. Цифровая микрофокусная рентгенография в диагностике и мониторинге лечения раннего ревматоидного артрита / Д.Ю. Анохин, И.С. Железняк // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 2(61). – С. 67.

### **Список сокращений и условных обозначений**

MPT	–	магнитнорезонансная томография
РА	–	ревматоидный артрит
МФРГ	–	цифровая микрофокусная рентгенография
DAS28	–	индекс активности ревматоидного артрита (Disease activity score)