КОСЯКОВА Ю. А., ДАВЫДКИН И. Л.,
ГЕРГЕЛЬ Н. И.

Определение патогенетических вариантов гемофилической артропатии с помощью функциональной оценки микроциркуляции

Самарский государственный медицинский университет
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
e-mail: Kossyyy1@yandex.ru

Реферат

Введение. Для предотвращения необратимых поражений суставов у больных гемофилией актуален комплексный подход к изучению патогенеза данной патологии.

Цель исследования – определить роль изменений механизмов регуляции микроциркуляции в формировании поражений суставов у больных гемофилией.

Материал и методы. Исследованы коленные и голеностопные суставы у 82 больных гемофилией ультразвуковым и рентгенологическим методами. У 44 больных и 46 мужчин контрольной группы для исследования суставов использованы компьютерная инфракрасная термография, лазерная доплеровская флоуметрия.

Результаты исследования. Повышение температуры, перфузии (М) в области сустава являются факторами риска развития гемартрозов (RR=1,86 и RR=1,26) и характерны для суставов с геморрагиями чаще 1 раза в месяц. Повышение данных показателей в области суставов без гемартрозов в анамнезе является признаком латентного воспаления. Для суставов с рецидивами гемартрозов чаще 3 раз в месяц характерно снижение показателя шунтирования (ПШ), увеличение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне (АмахЭ). Снижение показателей М, АмахЭ, повышение ПШ свидетельствуют о низком риске гемартрозов.

Заключение. Изменения микрокровотока в области суставов имеют патогенетическое значение для формирования разных вариантов гемофилической артропатии с различным прогностическим потенциалом по развитию гемартрозов. Воспаление в суставе приводит к дисфункции эндотелия с недостаточным вазоспазмом, увеличению АмахЭ и М, что является новым диагностическим признаком латентного воспаления в суставах. Уменьшение ПШ способствует рецидивам гемартрозов из-за усиления наполнения тканей сустава кровью. Для вариантов гемофилической артропатии с редкими рецидивами гемартрозов характерно сохранение вазоспастической функции эндотелия, снижение нейрогенного тонуса, повышение шунтирования крови.

Ключевые слова: микроциркуляция, гемофилия, артропатия, термография, лазерная доплеровская флоуметрия

Введение

Прогрессирующие поражения суставов, приводящие к ранней инвалидизации больных гемофилией, затрудняют социальную адаптацию и требуют значительных расходов на лечение и реабилитацию [9]. Известно, что развитие гемофилической артропатии связано с рецидивирующими внутрисуставными кровоизлияниями, что приводит к персистированию воспалительного процесса в синовиальной оболочке. В ходе воспаления в тканях формируются новые сосуды с непрочными стенками, которые при малейшем воздействии кровоточат, приводя к рецидиву гемартрозов, порочный круг замыкается. Далее в процесс вовлекается хрящевая и костная ткань, что, в конечном итоге, приводит к анкилозу с полным прекращением движений в суставе. Открытыми остаются следующие вопросы. Почему у больных гемофилией с одним и тем же уровнем дефицитного фактора свертывания крови характер

поражений суставов отличается, и почему у одного и того же пациента в разных суставах течение воспалительно-деструктивного процесса имеет свои особенности, что проявляется различной частотой рецидивов гемартрозов [8].

Для мониторинга воспалительно-деструктивного процесса в суставах традиционно используются методы визуализации изменений в тканях и наличия свободной жидкости в полости, такие как рентгенография, сонография, магнитно-резонансная томография (МРТ). Данные методы не позволяют в полной мере дать оценку активности воспалительного процесса в суставах [10].

В литературе есть единичные работы, раскрывающие роль микроциркуляции в развитии локального воспаления на фоне посттравматических и обменно-дистрофических поражений в суставах [5]. У больных гемофилией исследования микрокровотока для характеристики внутрисуставного воспаления

ранее не проводились. Актуально изучать механизмы развития гемофилической артропатии для совершенствования ее лечения, профилактики и реабилитации.

Цель исследования – определить роль изменений механизмов регуляции микроциркуляции в формировании поражений суставов у больных гемофилией.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены в НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. У 82 больных гемофилией выполнено ультразвуковое и рентгенологическое обследование 984 крупных суставов, из них у 44 больных коленные и голеностопные суставы исследовались с использованием методов компьютерной инфракрасной термографии лазерной доплеровской флоуметрии. В контрольную группу вошли 46 здоровых мужчин. *Инфракрасная термография* нижних конечностей проведена с помощью компьютерного термографа «ИРТИС» (Россия). Анализ данных термографии проведен с помощью специально разработанной нами компьютерной программы [2]. *Исследование микроциркуляции* выполнено методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе «ЛАКК – 02» (Россия) [7]. Определяли параметры ЛДФ-граммы над 12 зонами в области коленных (в четырех точках) и голеностопных суставов (в двух точках). Проанализировано 528 ЛДФ-грамм у больных гемофилией и 552 ЛДФ-граммы в группе контроля. Автоматически рассчитывались показатели базального кровотока: M , пф. ед. – средний показатель перфузии ткани крови; σ – колебание перфузии относительно M ; K_v – коэффициент вариации микрокровотока; δ – среднее квадратическое отклонение. Проведен амплитудно-частотный анализ ритмов колебаний кровотока с автоматическим расчетом показателей $A_{\max}$ Э, пф. ед. – амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; нейрогенного тонуса (НТ); миогенного тонуса (МТ); показателя шунтирования (ПШ).

Нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов рассчитывался по формуле: $НТ = \delta \cdot P_{ср} / A_{н-М}$. Миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров рассчитывался по формуле: $МТ = \delta \cdot P_{ср} / A_{м-М}$, где $P_{ср}$ – среднее артериальное давление; A_n и A_m – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном и миогенном диапазонах соответственно. Показатель шунтирования рассчитывался по формуле: $ПШ = A_{\max} / A_m$, где $A_{\max}$ – максимальная амплитуда в активном диапазоне частот до 0,145 Гц.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета компьютерных программ «SPSS 12.0» и «STATISTICA 6.0». Относительные риски (RR), 95 %-й доверительный интервал (95 % CI) рассчитывали с помощью компьютерной программы «Calculator for confidence interval of relative risk» D. J. R. Hutchon. Фактором риска развития гемартроза считали тот, для которого RR и 95 % CI были больше 1. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант «Исследование роли микроциркуляции и влияющих на нее факторов в формировании гемофилической артропатии» (2014).

Результаты исследования

Поражения суставов встречались у 98 % пациентов при тяжелой гемофилии, риск развития гемартрозов статистически достоверен, $RR=1,4$ (95 % CI 1,17–1,68), у 84 % – при средней тяжести, у 45 % – при легкой степени тяжести заболевания. Признаки гемартрозов в анамнезе у больных гемофилией выявлены в 39,5 % обследованных суставов, из них 38 % – коленные, 23 % – голеностопные, 9 % – тазобедренные, 22 % – локтевые, 4 % – плечевые, 4 % – лучезапястные суставы. По данным рентгенологического и ультразвукового исследования, I стадия артропатии диагностирована в 31 % суставов, II стадия – в 10 %, III стадия – в 15 %, IV стадия – в 8 %. В 36 % суставов структурных изменений не выявлялось. Гемартрозы с частотой 3 и более раз в месяц в анамнезе возникали в 26 % обследованных суставов, 1–2 раза в месяц – в 23 %, 1–6 раз в год – в 30 %, реже 1 раза в год – в 21 % суставов. Достоверной зависимости частоты рецидивов гемартрозов в анамнезе от тяжести гемофилии не установлено. Для суставов с первой (I) стадией артропатии с минимальными структурными изменениями характерны рецидивы гемартрозов с частотой 1 более раз в месяц ($RR=5,27$; 95 % CI 3,33–8,34). Для суставов с выраженными склеротическими изменениями хрящевых и костных структур, гипотрофией мышц, соответствующими IV стадии, были характерны рецидивы гемартрозов 1–6 раз в год, $RR=2,58$ (95 % CI 1,82–3,66). Рецидивы гемартрозов с частотой 3 и более раз в месяц возникали в суставах с I, II или III стадией артропатии. В суставах с рецидивами гемартрозов менее 1 раза в год при ультразвуковом и рентгенологическом исследовании структурные изменения не обнаружены.

Больным гемофилией в период без клинических признаков гемартроза было проведено термографическое исследование нижних конечностей, результаты которого опубликованы ранее [1, 6]. Установлено, что повышение температуры над суставом, свидетельствующее об активном воспалительном процессе, является достоверным фактором риска рецидивов гемартрозов, $RR=1,86$ (95 % CI 1,50–2,30), причем как с частотой 3 и более раз в месяц, $RR=23,5$ (95 % CI 3,31–163,8), так и с частотой рецидивов 1–2 раза в месяц, $RR=5,63$ (95 % CI 1,82–17,4). Снижение температуры характерно для суставов с более редкими рецидивами гемартрозов: 1–6 раз в год ($RR=3,71$; 95 % CI 2,17–6,37) и реже 1 раз в год ($RR=12,08$; 95 % CI 3,67–39,7). Над суставами без гемартрозов в анамнезе температура чаще была нормальной, либо сниженной. В области 12 % суставов, в которых гемартрозы в анамнезе не диагностировались, а также на момент исследования отсутствовали клинические и рентгенологические признаки гемартроза, температура была повышена, что может свидетельствовать о латентно протекающем воспалении.

У больных гемофилией над суставами с рецидивирующими гемартрозами выявлены изменения микроциркуляции, связанные с распространенностью и выраженностью воспалительного процесса [3]. Над коленными суставами больных гемофилией в трех из восьми точек, над которыми осуществлялась

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

запись ЛДФ-грамм, по сравнению с контрольными значениями показатель перфузии был снижен, в других зонах перфузия была нормальной, реже повышенной. При УЗИ-исследованиях в зонах сустава, над которыми определялась повышенная перфузия, были обнаружены свободная жидкость или нити фибрина, свидетельствующие о недавнем кровоизлиянии в сустав. Расчет относительных рисков показал, что повышение уровня перфузии является фактором риска возникновения гемартрозов, $RR=1,26$ (95 % CI 1,18–1,36), тогда как снижение перфузии является фактором, препятствующим развитию внутрисуставных геморрагий, $RR=1,58$ (95 % CI 1,13–2,19).

При гемофилической артропатии выявлено перераспределение регионарного микрокровотока. Над пораженными суставами показатель шунтирования (ПШ) был в среднем ниже контрольного уровня и составил $1,02 \pm 0,008$. Особенно значительное снижение данного показателя наблюдалось в задней латеральной зоне левых коленных суставов (на 24 %, $p=0,04$), тогда как при исследовании общей микроциркуляции у больных гемофилией показатель шунтирования был больше 1 [4].

У одного и того же больного гемофилией суставы отличались по частоте рецидивов гемартрозов, по выраженности воспалительно-деструктивных изменений, по термографическим данным и отклонениям показателей микроциркуляции над суставами, что было основанием для выделения следующих вариантов гемофилической артропатии.

1-й вариант с распространенным персистирующим воспалением, непрерывно рецидивирующими гемартрозами (3 и более раз в месяц), структурными нарушениями в суставе разной степени выраженности (I, II, III стадии по рентгенологическим данным) (рис. 1). Характерные изменения параметров микроциркуляции: повышение перфузии в двух и более зонах измерения как косвенный признак внутрисуставного кровоизлияния ($RR=1,3$; 95 % CI 1,1–1,7); снижение шунтирования ($RR=1,5$; 95 % CI 1,2–1,9), связанное с повышением нейрогенного тонуса ($RR=2,1$; 95 % CI 1,7–2,5); повышение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ($RR=1,2$; 95 % CI 1,1–1,6). Комплекс микроциркуляторных нарушений при данном варианте прогностически неблагоприятен. Развитию непрерывно рецидивирующих гемартрозов способствуют снижение шунтирования, которое приводит к поступлению большего объема крови в ткани сустава, и увеличение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне (АmaxЭ) как признак нарушения вазоспастической функции эндотелия.

2-й вариант с ограниченным персистирующим воспалением в области сустава с минимальными структурными изменениями (I стадия артропатии по рентгенологическим данным) и ежемесячными рецидивами гемартрозов (1–2 раза в месяц) (рис. 1). Для данного варианта гемофилической артропатии характерны минимальные изменения, в пределах контрольных значений, всех исследуемых параметров микроциркуляции:

Рис. 1. Изменение показателей микроциркуляции над суставами с персистирующим воспалением (I, II, III – вариант гемофилической артропатии, пояснения в тексте): здесь и далее «Норма – N» – 95 %-й интервал значений показателя в контрольной группе; * – относительный риск и доверительный интервал (RR и 95 % CI) больше 1; % – доля от всех суставов с определенной частотой рецидивов гемартрозов; М – уровень перфузии; АmaxЭ – амплитуда колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; ПШ – показатель шунтирования; НТ – показатель нейрогенного тонуса

перфузии ($RR=2,0$; 95 % CI 1,4–2,8), показателя шунтирования ($RR=2,2$; 95 % CI 1,4–3,3), нейрогенного тонуса ($RR=3,4$; 95 % CI 2,1–5,5), амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ($RR=2,2$; 95 % CI 1,3–3,8). Для суставов с рецидивирующими гемартрозами на фоне гипокоагуляции состояние микроциркуляции, при котором значения параметров, отражающих механизмы ее активной регуляции, близки к значениям у здоровых мужчин, не является адекватным, поскольку не обеспечивает прекращения внутрисуставных кровоизлияний и развитие постгеморрагического воспаления в суставе.

3-й вариант с персистирующим ограниченным воспалением в области сустава, выраженными структурными изменениями (II–IV стадии по рентгенологическим данным) и редкими клинически выраженными рецидивами гемартрозов (менее 6 раз в год) (рис. 1). Параметры микроциркуляции: перфузия нормальная или повышенная ($RR=1,5$; 95 % CI 1,03–2,1) хотя бы в одной зоне измерения вне клинических проявлений гемартрозов, повышенный или нормальный уровень шунтирования ($RR=2,1$; 95 % CI 1,6–2,9), связанный со снижением нейрогенного тонуса ($RR=2,1$; 95 % CI 1,6–2,9), уменьшение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ($RR=1,8$; 95 % CI 1,3–2,5). Редкие клинически выраженные рецидивы гемартрозов и ограниченность воспалительного процесса можно объяснить оптимальным перераспределением микрокровотока и сохранением способности эндотелия к вазоспазму, однако выраженные склеротические изменения в суставах, характерные для данного варианта артропатии, способствуют постоянному поддержанию в нем воспаления, о чем свидетельствует повышение перфузии в области таких суставов вне клинических проявлений гемартроза, что прогностически неблагоприятно.

4-й вариант с рецидивирующим воспалением в области сустава, минимальными структурными изменениями или их отсутствием по рентгенологическим и ультразвуковым данным и редкими рецидивами гемартрозов (менее 6 раз в год) (рис. 2). Характерные изменения параметров микроциркуляции для данного варианта артропатии следующие: снижение перфузии ($RR=3,7$; 95 % CI 1,7–7,8) в большинстве зон измерения вне периода гемартрозов; повышенный уровень шунтирования ($RR=3,2$; 95 % CI 1,5–6,7). Данный спектр изменений параметров регуляции микроциркуляции в области суставов свидетельствовал об ее адекватной адаптации в условиях гипокоагуляции. Повы-

Рис. 2. Изменение показателей микроциркуляции над суставами с рецидивирующим воспалением (IV вариант гемофилической артропатии, пояснения в тексте)

шение шунтирования, сохранение способности к эндотелийзависимому вазоспазму, снижение уровня перфузии являются факторами, препятствующими частым рецидивам гемартрозов, сохранению воспалительных реакций в межрецидивный период и, следовательно, к структурным изменениям суставов.

5-й вариант с латентным воспалением характеризуется отсутствием данных о гемартрозах в анамнезе и признаков структурных изменений в суставах при рентгенологическом и ультразвуковом исследовании. Могут быть повышены максимальная температура над суставом и показатель перфузии на ЛДФ-грамме как признаки латентного воспалительного процесса.

Для суставов без гемартрозов в анамнезе (рис. 3) характерно уменьшение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ($RR=1,6$; 95 % CI 1,1–2,3), снижение шунтирования ($RR=2,1$; 95 % CI 1,5–2,9). Сохраненная способность эндотелия к вазоспазму препятствует развитию гемартрозов в таких суставах даже на фоне недостаточного

Рис. 3. Изменение показателей микроциркуляции над суставами без гемартрозов в анамнезе (пояснения в тексте)

шунтирования крови, что свидетельствует о важности поддержания функций эндотелия в условиях гипокоагуляции.

Обсуждение результатов

Изменения микрокровотока в области суставов имеют патогенетическое значение для формирования разных вариантов гемофилической артропатии с различным прогностическим потенциалом по развитию гемартрозов. У больных гемофилией частые геморрагии вызывают симпатикотонию с повышением нейрогенного тонуса. Это приводит к нарастанию гипоксии в тканях сустава и ответному ослаблению миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров, в результате чего ослабевает шунтирование крови, кровь депонируется в тканях, что способствует рецидивам гемартрозов. Усиливается реактивная гиперемия, развивающаяся при повреждении тканей, что проявляется увеличением перфузии над очагами воспаления, это характерно для варианта гемофилической артропатии с непрерывно рецидивирующими гемартрозами. Повышение перфузии – новый диагностический критерий латентно протекающего воспаления, возникающего вследствие внутрисуставных микрогеморрагий, без клинических признаков гемартрозов в анамнезе. По данным литературы, у больных гемофилией в «здоровых» суставах и в суставах у здоровых мужчин при УЗИ и МРТ-исследованиях обнаружен выпот (у больных – в 55 % суставах, у здоровых мужчин – в 5 % суставов), только у больных гемофилией выявлена гипертрофия синовиальной оболочки (в 20 % суставов), эрозия хряща (в 30 % суставов) [10].

Вещества, выделяющиеся в кровоток из очага воспаления, способны вызывать дисфункцию эндотелия [7], о чем свидетельствует увеличение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне. Замедление вазоспастических реакций сосудов микроциркуляторного русла способствует усилению кровотоковости, спонтанным гемартрозам, что поддерживает воспалительный процесс в поврежденных тканях. Для вариантов гемофилической артропатии с редкими рецидивами гемартрозов характерно сохранение вазоспастической функции эндотелия, снижение нейрогенного тонуса, повышение шунтирования крови. Есть основания полагать, что, влияя на микроциркуляцию, можно в известной степени оказывать влияние на течение внутрисуставного воспалительного процесса.

Для оптимизации индивидуальных программ лечения и реабилитации больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами необходимо определить в каждом суставе вариант гемофилической артропатии, разработать новую терапевтическую стратегию, направленную коррекцию микроциркуляторных нарушений. Сохранение вазоспастической функции эндотелия, снижение нейрогенного тонуса, повышение шунтирования крови является условием формирования наиболее благоприятных вариантов гемофилической артропатии.

Литература

1. Давыдкин И. Л., Косякова Ю. А., Ларцев Ю. В., Капишников А. В. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами // Травматол. и ортопедия России. 2012. № 2 (64). С. 29–33.
2. Давыдкин И. Л., Косякова Ю. А., Сизоненко Я. В. и др. Диагностика поражений суставов больных гемофилией: св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2009616927. 14 дек. 2009.
3. Давыдкин И. Л., Косякова Ю. А., Куртов И. В. и др. Способ диагностики фаз воспалительного процесса в коленных суставах у больных гемофилией: патент на изобретение № 2428119. 10 сент. 2011 г.
4. Давыдкин И. Л., Косякова Ю. А. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией // Терапевт. арх. 2012. № 7. С. 58–60.
5. Долганова Т. И., Чепелева М. В., Долганов Д. В. и др. Оценка микроциркуляции у больных с заболеваниями коленных суставов // Методология флоуметрии, 2000. Вып. 4. С. 73–88.
6. Косякова Ю. А., Кондурцев В. А., Давыдкин И. Л., Зоренко В. Ю. Сопряженность воспалительного процесса в суставах и изменений регионарной микроциркуляции в формировании гемофилической артропатии // Клиническая медицина. 2015. №4. С. 52–56.
7. Крупаткин А. И., Сидоров В. В., Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 256 с.
8. Berger K. C., Schopohl D., Eheberg D. et al. Cost-benefit-assessment of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia // Haemophilia. 2014. Vol. 20. Is. 2. P. 80.
9. Carlos Rodriguez-Merchan E. End-stage haemophilic arthropathy of the ankle: ankle fusion or total ankle replacement // Haemophilia. 2014. Vol. 20. Is. 1. P. e106–e107.
10. DiMinno M. N. D., Iervolino S., Soscia E. et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of «healthy» joints in young subjects with severe haemophilia A // Haemophilia. 2013. Vol. 19. Is. 3, P. e167–e173.

Definition of pathogenetic variants of a hemophilic arthropathy by means of the functional assessment of microcirculation

Samara State Medical University

443099, Russian Federation, Samara, Chapayevskaya street 89

e-mail: Kosyyy1@yandex.ru

Abstract

Introduction. Better understanding of the pathogenesis of hemophilic arthropathy is crucial for prevention of irreversible injury to joints in patients with hemophilia.

Research objective – to define a role of altered regulation of microcirculation in formation of joint injury in patients with hemophilia.

Methods. The changes in knee and ankle joints in 82 patients with hemophilia were investigated by means of ultrasound and X-ray. Microcirculation was evaluated using computer infrared thermography and laser doppler flowmetry in joints of 44 patients and 46 healthy individuals.

Results. Increased temperature and perfusion (M) are major risk factors of hemarthrosis development (RR=1,86 and RR=1,26) and are characteristic of joints with hemorrhages developing more often than 1 time per month. Increase in these indexes in joints without hemarthrosis in the anamnesis is a sign of a latent inflammation. Both decrease in the index of shunting (IS) and increase in a vibration amplitude of perfusion in the endothelial range (Amax E) are characteristic of joints with a recurrence of hemarthrosis more often than 3 times a month. Decrease in indexes of M and Amax E with concomitant increase in PSh demonstrate low risk of hemarthrosis.

Conclusions. Changes of microcirculation in joints represent an important factor in the pathogenesis of hemophilic arthropathy development in the patients with variable risk of a recurrence of a hemarthrosis. Joint inflammation leads to endothelial dysfunction with poor vasospasm, to increase in Amax E and M that is a new diagnostic sign of a latent inflammation in joints. Decrease of PSh promotes recurrence of hemarthrosis because of strengthening of an imbuing of tissues of joint blood. Preservation of endothelium-mediated vasoconstriction, decrease in the neurogenic tone, increase in shunting of blood are characteristic features of hemophilic arthropathy in patients with infrequent recurrence of hemarthrosis.

Keywords: microcirculation, hemophilia, arthropathy, thermography, laser doppler flowmetry

References

1. Davydkin I. L., Kosyakova Yu. A., Lartsev Yu. V., Kapishnikov A. V. Otsenka vospalitel'nykh izmenenii v sustavakh u bol'nykh gemofiliei s retsidiviruyushchimi gemartrozami [Assessment of inflammatory changes in joints at patients with hemophilia with a relapsing hemarthrosis] // *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia], 2012, N2(64), pp. 29–33. [In Russian].
2. Davydkin I. L., Kosyakova Yu. A., Sizonenko Ya. V. i dr. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM № 2009616927 "Diagnostika porazhenii sustavov bol'nykh gemofiliei" [Diagnostics of damages of joints of patients with hemophilia] ot 14.12.2009. [In Russian].
3. Davydkin I. L., Kosyakova Yu. A., Kurtov I. V. i dr. Patent na izobretenie № 2428119 "Sposob diagnostiki faz vospalitel'nogo protsessa v kolennykh sustavakh u bol'nykh gemofiliei" [Way of diagnostics of phases of inflammatory process in knee joints at patients with hemophilia] 10 sentyabrya 2011 g. [In Russian].
4. Davydkin I. L., Kosyakova Yu. A. Issledovanie mikrotsirkulyatsii u bol'nykh gemofiliei [Microcirculation research at patients with hemophilia] // *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2012, N7, pp. 58 – 60. [In Russian].
5. Dolganova T. I., Chepeleva M. V., Dolganov D. V. i dr. Otsenka mikrotsirkulyatsii u bol'nykh s zabolevaniya-mikolennykh sustavov [Microcirculation assessment at patients with diseases of knee joints] // *Metodologiya floumetrii* [Flowmetry methodology], 2000, Vyp. 4, pp. 73–88. [In Russian].
6. Kosyakova Yu. A., Kondurtsev V. A., Davydkin I. L., Zorenko V. Yu. Sopryazhennost' vospalitel'nogo protsessa v sustavakh i izmenenii regionarnoi mikrotsirkulyatsii v formirovanii gemofilicheskoi artropatii [Associativity of inflammatory process in joints and changes of regional microcirculation in formation of a gemofilichesky arthropathy] // *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2015, N4, pp. 52 – 56. [In Russian].
7. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of microblood circulation]. Posobie dly avrachei. Moscow: Meditsina [Medicine], 2005, 256 p. [In Russian].
8. Berger K. C., Schopohl D., Eheberg D. et al. Cost-benefit-assessment of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia // *Haemophilia*. 2014. V. 20, Issue 2. P. 80.
9. Carlos Rodriguez-Merchan E. End-stage haemophilic arthropathy of the ankle: ankle fusion or total ankle replacement // *Haemophilia*. 2014. V. 20, Issue 1. P. e106–e107.
10. DiMinno M. N. D., Iervolino S., Soscia E. et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of "healthy" joints in young subjects with severe haemophilia A // *Haemophilia*. 2013. V. 19, Issue 3, p. e167–e173.