

Ю.А. Гергель¹,
И.Л. Давыдкин¹,
И.А. Золотовская¹,
И.В. Куртов¹,
Е.В. Прохуровская¹,
Т.Ш. Бетанелли²

¹ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский
университет» Минздрава
России, Самара, Россия;
²ГБУЗ Самарской области
«Самарская городская больница
№ 4», Самара, Россия

Контакты:

Гергель Юлия Анатольевна;
Kosyuy1@yandex.ru

Боль в суставах на фоне рецидивов гемартрозов является основной причиной ухудшения качества жизни при гемофилии. Цель исследования – изучение сопряжённости болевого синдрома и воспаления в суставах с рецидивирующими гемартрозами на фоне постоянной гипокоагуляции при гемофилии. Обследованы 44 больных гемофилией А и В различной тяжести в возрасте от 18 до 40 лет. С помощью компьютерной инфракрасной термографии оценивалась температура в области коленных и голеностопных суставов. Результаты исследования показали, что хроническое воспаление является основным фактором развития боли в суставах. При гемофилии необходим скрининг состояния суставов с помощью термографии для раннего выявления латентного воспаления.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.017

СОПРЯЖЁННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СУСТАВОВ НА ФОНЕ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Ключевые слова:

боль, воспаление, гемартрозы, гемофилия, термография.

Введение

Болевой синдром, возникающий при поражении суставов, обусловленный рецидивирующими гемартрозами на фоне постоянной гипокоагуляции, остается в настоящее время основной причиной временной и стойкой нетрудоспособности, ухудшения качества жизни мужчин, страдающих гемофилией. В мире насчитывается около 400 000, а в России зарегистрировано 5239 больных с данной патологией. Распространенность гемофилии А составляет 1:10 000, гемофилии В – 1:30 000 мужчин. Прогрессирующие поражения суставов у данных пациентов требуют значительных расходов на лечение и реабилитацию [1–4]. Приоритетной задачей для улучшения качества жизни больных гемофилией остаётся разработка эффективных подходов к диагностике и лечению поражений опорно-двигательного аппарата на фоне гипокоагуляции, основанная на фундаментальных исследованиях механизмов формирования гемофилической артропатии [5–7].

Целью настоящего исследования явилось изучение сопряжённости болевого синдрома и воспаления в суставах с рецидивирующими гемартрозами на фоне постоянной гипокоагуляции при гемофилии.

Материал и методы

Проведено обследование 44 больных гемофилией А (39 мужчин) и В (5 мужчин) в возрасте от 18 до 40 лет, зарегистрированных в Самарской области, среди которых 54% пациентов имели тяжёлую форму заболевания с уровнем дефицитного фактора свертывания крови менее 1%, 35% – среднюю тяжесть (уровень фактора от 1% до 5%), 11% – легкую гемофилию (уровень фактора более 5%). У обследованных больных для оценки причин, влияющих на частоту возникновения боли в коленных и голеностопных суставах, проведен расчёт индекса массы тела (ИМТ), выделены различные виды механической нагрузки на нижние конеч-

ности. У пациентов, в основном передвигавшихся в пределах квартиры, не занимавшихся физическими упражнениями, уровень нагрузки на коленные и голеностопные суставы был *минимальным*. У пациентов, которые в связи с работой или учёбой были вынуждены систематически ходить, подниматься или спускаться по лестницам умеренным темпом, ездить на общественном транспорте, систематически занимались лечебной физкультурой, суставы нижних конечностей испытывали умеренную нагрузку. Суставы больных гемофилией, которые регулярно занимались различными видами спорта, включая футбол, различные виды борьбы, велосипед, а также туризмом, связанным с длительными пешими переходами, или сельскохозяйственными работами, испытывали *чрезмерную нагрузку*. С помощью метода компьютерной инфракрасной термографии на портативном термографе «ИРТИС» (Россия) проведена оценка температуры в области 176 коленных и голеностопных суставов у обследованных больных в период без клинических признаков гемартрозов, а также в области 184 коленных и голеностопных суставов у 46 здоровых мужчин аналогичного возраста. Анализ термографических данных осуществлялся с помощью специально разработанной компьютерной программы [8]. Все больные получали заместительную терапию препаратами факторов свертывания крови по требованию, 55% пациентов – профилактическое лечение. В обследование не включались лица с воспалительными заболеваниями сосудов нижних конечностей. Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 7.0. Рассчитывали относительные риски (RR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Фактором риска рецидивов боли считали тот, для которого RR и 95% CI были больше 1 [9, 10].

Результаты исследования

Было обследовано 176 коленных и голеностопных суставов у больных гемофилией. У 71% пациентов в анамнезе наблюдались рецидивы болевого синдрома на фоне гемартрозов с различной частотой: 3 и более раз в месяц – 41 сустав (33%), 1–2 раза в месяц – 33 сустава (26%), 1–6 раз в год – 35 суставов (28%), менее 1 раза в год – 16 суставов (13%). В области 51 сустава у пациентов боли в анамнезе не возникали. Частота поражений суставов связана с тяжестью гемофилии. При тяжелой гемофилии гемартрозы встречались у 98% пациентов, при гемофилии средней тяжести – у 84% больных, а при легкой – у 45%. Статистически достоверный риск развития боли в суставах с любой частотой рецидивов гемартрозов определили только при тяжелой гемофилии, RR 1,4 (95% CI: 1,2–1,7).

Как известно, поражение суставов и возникновение в них боли связано с интенсивностью механической нагрузки. У больных гемофилией были рассчитаны относительные риски рецидивов боли в области коленных и голеностопных суставов в зависимости от ИМТ и интенсивности физической нагрузки на них (рис. 1).

У больных гемофилией установлено, что ИМТ менее 18,5 кг/м² является фактором риска (RR=3,6, 95% CI: 2,7–5,0) рецидивов боли в области коленных и голеностопных суставов с частотой 3 и более раз в месяц. Боль, возникающая 1–2 раза в месяц, характерна для суставов пациентов с ИМТ в нормальном диапазоне (RR=5,8, 95% CI: 3,8–8,8). Редкие рецидивы гемартрозов характерны для больных гемофилией с повышенным ИМТ и ожирением. Относительные риски рецидивов боли в суставах на фоне гемартрозов 6 раз в год и реже при повышенном ИМТ (25–29,9 кг/м²) и при ожирении I степени были более 1, в том числе при повышенном ИМТ относительный риск рецидивов боли реже 1 раза в год составил RR=2,8 (95% CI 1,6–4,8). Анализ возникновения у пациентов с гемофилией болевого синдрома в коленных и голеностопных суставах в зависимости от интенсивности механической

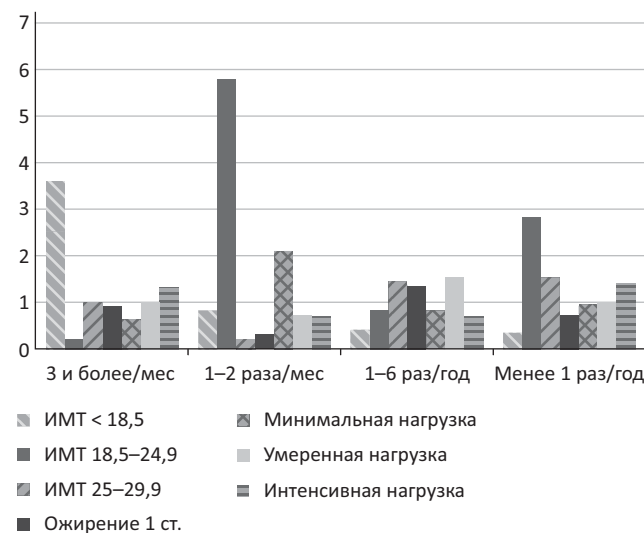


РИСУНОК 1
ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РИСКИ РЕЦИДИВОВ БОЛИ
В ОБЛАСТИ КОЛЕННЫХ И ГОЛЕНОСТОПНЫХ СУСТАВОВ
У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИМТ И ИНТЕНСИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ НА СУСТАВЫ

FIGURE 1
RELATIVE RISKS OF RECURRENCE OF PAIN IN THE KNEE AND ANKLE
JOINTS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA, DEPENDING ON THE BODY
MASS INDEX (BMI) AND THE INTENSITY OF THE LOAD ON THE JOINTS

ASSOCIATIVITY OF THE PAIN
SYNDROME AND INFLAMMATION
AT DAMAGE OF JOINTS
AGAINST THE BACKGROUND
OF HYPOCOAGULATION
IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

Yu.A. Gergel¹,
I.L. Davydkin¹,
I.A. Zolotovskaya¹,
I.V. Kurtov¹,
E.V. Prohurovskaya¹,
T. Sh. Betanelli²

¹"Samara State Medical University"
of the Ministry of Health
of the Russian Federation,
Samara, Russia;

²"Samara City Hospital № 4",
Samara, Russia

Joint pain at relapses of the hemarthrosis is the main cause of the deterioration of life quality in haemophilia. The aim of this study was to investigate the conjugation of pain and inflammation in the joints with recurrent hemarthroses against the background of constant hypocoagulation in hemophilia. The study included 44 patients with hemophilia A and B of varying severity in age from 18 to 40 years. Using computer infrared thermography estimated temperature in the knee and ankle joints was measured. Study results showed that chronic inflammation is a major factor in the development of joint pain. Hemophilia patients require screening of joints by thermography for early detection of latent inflammation.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.017

Keywords:
pain, inflammation, hemarthrosis,
hemophilia, thermography.

Contact:
Yu.A. Gergel; Kossyyy1@yandex.ru

нагрузки, которой они наиболее часто были подвержены, показал: рецидивы боли с частотой 1–2 раза в месяц были характерны для суставов, на которые механическая нагрузка была в основном минимальной ($RR=2,11$, 95% CI: 1,40–3,16. В то же время на суставы с рецидивами боли 1–6 раз в год оказывалась преимущественно нагрузка умеренной интенсивности ($RR=1,46$ 95% CI: 1,40–3,16). Таким образом, возникновение боли в суставах с рецидивами гемартрозов в анамнезе на фоне постоянной гипокоагуляции не имеет прямой зависимости от интенсивности воздействующей на них механической нагрузки.

По данным литературы, появление крови в полости суставов инициирует воспалительный процесс, увеличивается выработка ряда цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста, усиливается ангиогенез. Гемосидерин способен стимулировать экспрессию генов, участвующих в клеточной пролиферации, за счет чего синовиальная оболочка гипертрофируется, в ней образуется множество новых микрососудов с тонкими стенками и патологическая соединительная ткань, что на фоне постоянной гипокоагуляции приводит к повторным кровоизлияниям, хронизации воспаления и прогрессированию деструктивных изменений в тканях сустава [11, 12]. Воспалительный процесс способствует уменьшению регуляторных симпатических влияний на преартериолы, что в совокупности с действием ряда биологически активных веществ, выделяющихся при воспалении, приводит к развитию вазодилатации, усилению метаболизма и появлению гиперемии и гипертермии

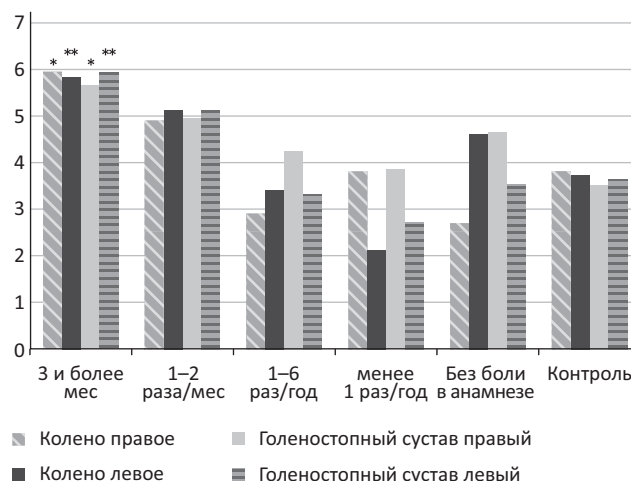


РИСУНОК 2
СРЕДНЯЯ ТЕМПЕРАТУРА В ОБЛАСТИ КОЛЕННЫХ
И ГОЛЕНОСТОПНЫХ СУСТАВОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТой
РЕЦИДИВОВ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В АНАМНЕЗЕ
У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ
(* $p=0,04$; ** $p=0,02$ – ДОСТОВЕРНОСТЬ
ИЗМЕНЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ)

FIGURE 2
THE AVERAGE TEMPERATURE IN THE AREA OF THE KNEE AND ANKLE
JOINTS WITH DIFFERENT RECURRENCE RATE OF PAIN IN THE MEDICAL
HISTORY OF PATIENTS WITH HAEMOPHILIA
(* $p=0,04$; ** $p=0,02$ – SIGNIFICANT DIFFERENCE
COMPARED TO CONTROL)

над поврежденным суставом [13, 14], что можно зарегистрировать путем измерения температуры методом термографии. У больных гемофилией выявлено достоверное увеличение по сравнению с контролем средних значений температуры в области правых и левых коленных и голеностопных суставов с частотой рецидивов болевого синдрома 3 и более раз в месяц: на 6,6%, $p=0,04$ (в среднем $33,9 \pm 0,3$ °C); на 6,2%, $p=0,02$ (в среднем $33,8 \pm 0,4$ °C); на 5,6%, $p=0,04$ (в среднем $33,6 \pm 0,3$ °C); на 6,6%, $p=0,02$ (в среднем $33,9 \pm 0,4$ °C) соответственно. Над областью суставов с характерной частотой рецидивов болевого синдрома 1–2 раза в месяц средняя температура имела тенденцию к увеличению в среднем на 3,5–4,1% (рис. 2), что свидетельствовало о наличии активного воспалительного процесса в суставах в межрецидивный период с ежемесячными случаями развития болевого синдрома и подтверждалось расчётом относительных рисков (табл. 1).

Установлено, что повышение температуры в области суставов у больных гемофилией является фактором риска возникновения в них болевого синдрома ($RR=1,9$; 95% CI: 1,5–2,3) и его ежемесячных рецидивов: 3 и более раз в месяц – $RR=23,5$ (95% CI: 3,3–163,8); 1–2 раза в месяц – $RR=5,6$ (95% CI: 1,8–17,4). В то же время среди суставов с постоянно повышенным уровнем температуры, как признаком активного воспалительного процесса, встречались суставы, для которых были характерны достаточно редкие рецидивы болей, менее 6 эпизодов в год (в 11% случаев), а также суставы без болевого синдрома в анамнезе, что может свидетельствовать о наличии латентно протекающего внутрисуставного воспаления.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что при постоянной гипокоагуляции, связанной с дефицитом факторов свертывания крови, доминирующее влияние на возникновение боли в области суставов имеет хроническое внутрисуставное воспаление, поддерживаемое повторяющимися гемартрозами. Механическая нагрузка на суставы у больных гемофилией имеет второстепенное значение для развития боли.

По данным литературы, при значительном повреждении включается механизм прогрессирующего снижения порога возбудимости нейронов, возникает периферическая и центральная сенситизация и гипералгезия, которая обеспечивает компенсаторно длительный функциональный покой в области повреждения. Повреждение клеток стимулирует выброс «молекул тревоги» (DAMP), активирующих Toll- и Nod-подобные рецепторы макрофага. Этим запускаются сигнальные пути NF- κ B, p38, MAPK, STAT, что приводит к экспрессии генов цитокинов, медиаторов боли и воспаления, синтезу активных форм кислорода (ROS), оксида азота (NO), которые через соответствующие рецепторы на поверхности нервного окончания повышают чувствительность ионных каналов. Неселективный катионный капсаициновый канал TRPV1 при активации мембранных рецепторов для простагландина E2 или брадикинина начинает активно пропускать ионы Ca^{2+} внутрь нейрона, что приводит к увеличению концентрации цАМФ и фосфорилированию регуляторных внутриклеточных белков. В результате повышается восприимчивость потенциал-зависимых натриевых и калиевых мембранных каналов, облегчается деполяризация кле-

ТАБЛИЦА 1

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВОВ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ТЕМПЕРАТУРЫ В ОБЛАСТИ КОЛЕННЫХ И ГОЛЕНОСТОПНЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

TABLE 1

RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF PAIN IN A VARIETY OF TEMPERATURE CHANGES IN THE KNEE AND ANKLE JOINTS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ БОЛИ	ИЗМЕНЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ В ОБЛАСТИ СУСТАВОВ		
	ПОВЫШЕНИЕ %; RR(95% CI)	СНИЖЕНИЕ %; RR(95% CI)	НОРМА %; RR(95% CI)
ВСЕГО СУСТАВОВ С РЕЦИДИВАМИ БОЛИ, N=125	80 (100%) 1,9 (1,5–2,3)	33 (100%) 0,7 (0,6–0,9)	12 (100%) 0,5 (0,3–0,8)
3 И БОЛЕЕ В МЕСЯЦ, N=41	51%; 23,5 (3,3–163,8)	0%; 0,0	0%; 0,2 (0,03–1,4)
1–2 В МЕСЯЦ, N=33	38%; 5,6 (1,8–17,4)	0%; 0,0	25%; 0,9 (0,3–2,6)
1–6 В ГОД, N=35	11%; 0,2 (0,1–0,4)	60%; 3,7 (2,2–6,4)	50%; 1,2 (0,7–2,3)
РЕЖЕ 1 В ГОД, N=16	0%; 0,0	40%; 12,1 (3,7–39,7)	25%; 1,7 (0,5–5,1)
СУСТАВЫ БЕЗ БОЛИ В АНАМНЕЗЕ, N=51	6 0,1 (0,1–0,3)	26 2,1 (1,3–3,2)	19 2,8 (1,8–4,2)

точной мембраны, снижается порог возбудимости ноцицепторов, они сначала становятся более чувствительными к типичным для их природы стимулам, а потом к любым раздражителям, формируется полимодальность ноцицепторов, активируются «молчащие» ноцицепторы. В результате периферической сенситизации в области поврежденных тканей остро развивается первичная гипералгезия. Мощная и длительная болевая стимуляция на фоне периферической сенситизации, поддерживаемой воспалением, приводит к ответной реакции клеток нейроглии и самих нейронов ЦНС в виде усиления ими синтеза провоспалительных факторов и медиаторов воспаления. В результате увеличивается чувствительность нейронов задних рогов спинного мозга, таламуса и коры головного мозга. Развивается центральная сенситизация, вторичная гипералгезия, захватывающая также здоровые участки тела, аллодиния, при которой ощущение боли возникает при воздействии неболевых стимулов [15]. У больных гемофилией на фоне частых, в том числе спонтанных при тяжелой форме заболевания рецидивах гемартрозов, провоцирующих персистирование активного внутрисуставного воспаления, отмечаются периоды времени, когда болевой синдром не возникает. Возможно, у больных гемофилией периферические, в области суставов, и центральные звенья ноцицептивного аппарата

адаптированы к частым внутрисуставным кровоизлияниям, что, с одной стороны, препятствует ограничению в них подвижности, но в то же время способствует прогрессированию выраженных деструктивных изменений в тканях.

Выводы

По данным проведенного исследования, хроническое воспаление является основным фактором формирования болевого синдрома в суставах у больных гемофилией, при этом нагрузка на суставы, связанная с изменениями массы тела, интенсивностью и характером двигательной активности имеет второстепенное значение. В то же время у больных гемофилией может иметь место латентно протекающее внутрисуставное воспаление, отсутствие боли при котором обусловлено адаптацией ноцицептивного аппарата к частым рецидивам гемартрозов на фоне врожденного с гипокоагуляционного состояния, что требует проведения скрининга состояния суставов с помощью неинвазивного термографического метода.

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей разных специальностей 2013 (Библиотека врача-специалиста. Гематология). М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
2. Hilberg T., Czepa D., Freialdenhoven D., Boettger M.K. Joint pain in people with hemophil-ia depends on joint status. Pain 2011; 152(9): 2029–2035. DOI: 10.1016/j.pain.2011.04.030. PMID 21616597.
3. Carlos Rodriguez-Merchan E. End-stage haemophilic arthropathy of the ankle: ankle fusion or total ankle replacement. Haemophilia 2014; 20(Issue 1): e106–e107. DOI: 10.1111/hae.12323. PMID 24354482.
4. 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): 80.
5. Зозуля Н.И., Плющ О.П. Опыт персонификации стандартного лечения пациентов с гемофилией А (результаты многоцентрового российского открытого проспективного исследования по оценке применения препарата гемоктин). Терапевтический архив 2010; 4: 56–61.
6. Fischer K. MRI and HJHS: putting sensitive outcome tools into perspective. Haemophilia 2014; 20 (Suppl 2): 7–8.

REFERENCES

1. Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Gemofiliya v praktike vrachev razlichnykh spetsial'nostey [Hemophilia in practice, doctors of various specialties] (Biblioteka vracha-spetsialista. Gematologiya). Moscow: GEOTAR-Media Publ 2013 (In Russ.).
2. Hilberg T., Czepa D., Freialdenhoven D., Boettger M.K. Joint pain in people with hemophil-ia depends on joint status. Pain 2011; 152(9): 2029–2035. DOI: 10.1016/j.pain.2011.04.030. PMID 21616597.
3. Carlos Rodriguez-Merchan E. End-stage haemophilic arthropathy of the ankle: ankle fusion or total ankle replacement. Haemophilia 2014; 20(Issue 1): e106–e107. DOI: 10.1111/hae.12323. PMID 24354482.
4. Berger K.C., Schopohl D., Eheberg D. et al. Cost-benefit-assessment of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia. Haemophilia 2014; 20 (Issue 2): 80.
5. Zozulya N.I., Plyushch O.P. [Experience personification standard treatment for patients with hemophilia A (Russian open multicenter prospective trial evaluating the use Hemoctin prep-aration)]. Terapevticheskiy arkhiv 2010; 4: 56–61. (In Russ.)
6. Fischer K. MRI and HJHS: putting sensitive outcome tools into perspective. Haemophilia 2014; 20 (Suppl 2): 7–8.

7. Foppen W., Fischer K., van der Schaaf I.C. Imaging of haemophilic arthropathy: Awareness of pitfalls and need for standardization. *Haemophilia*. 2017; 23(5): 645–647. DOI: 10.1111/hae.13288. PMID:28636216.
8. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Сизоненко Я.В. и др. Диагностика поражений суставов больных гемофилией. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 009616927 / № 2009615742, 2009.
9. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Покровский В.И., Брико Н.И. М: ГЭОТАР-Медиа 2008.
10. Hutchon D.J.R. Calculator for confidence intervals of relative risk. <http://www.hutchon.net/confidRR.htm>
11. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Ларцев Ю.В., Капишников А.В. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 2(64): 29–33.
12. Косякова Ю.А., Куртов И.В., Давыдкин И.Л. Изучение состава тела методом биоимпедансометрии у больных с гемофилическими артропатиями. *Медицинский альманах*. 2011; 3: 180–181.
13. Kazimova M.E., Gadimova Pathogenesis basics and modern principles of treatment of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 2): 80.
14. Haxaire C., Blobel C.P. With blood in the joint – what happens next? Could activation of a pro-inflammatory signalling axis leading to iRhom2/TNF α -convertase-dependent release of TNF α contribute to haemophilic arthropathy? *Haemophilia* 2014; 20(S4): 11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12416>/ PMID:24762269.
15. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(6): 693–704. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-693-704>
7. Foppen W., Fischer K., van der Schaaf I.C. Imaging of haemophilic arthropathy: Awareness of pitfalls and need for standardization. *Haemophilia*. 2017; 23(5): 645–647. DOI: 10.1111/hae.13288. PMID:28636216.
8. Davydkin I.L., Kosyakova Yu.A., Sizonenko Ya.V. et al. Diagnostika porazheniy sustavov bol'nykh gemofiliey [Diagnosis of lesions of the joints of patients with hemophilia] Svi-detel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM [Certificate of computer programs of state registration] № 009616927 / № 2009615742, 2009. (In Russ.)
9. [General epidemiology of the basics of evidence-based medicine] Pokrovskiy V.I., Briko N.I. (red.). Moscow: GEOTAR-Media Publ 2008. (In Russ.)
10. Hutchon D.J.R. Calculator for confidence intervals of relative risk. <http://www.hutchon.net/confidRR.htm>
11. . Davydkin I.L., Kosyakova Yu.A., Lartsev Yu.V., Kapishnikov A.V. Otsenka vospalitel'nykh izmeneniy v sustavakh u bol'nykh gemofiliey s retsidiviruyushchimi gemartrozami [Evaluation of inflammatory changes in joints in patients with hemophilia with recurrent hemarthrosis]. *Traumatology and orthopedics Russia*. 2012; 2(64): 29–33.
12. Kosyakova Yu.A., Kurtov I.V., Davydkin I.L. Izuchenie sostava tela metodom bioimpedansometrii u bol'nykh s gemofilicheskimi artropatiyami [Studying of structure of the body by the method bioimpedansometry at patients with haemophilia with arthropathies] *Medical almanac*. 2011; 3: 180–181.
13. Kazimova M. E., Gadimova Pathogenesis basics and modern principles of treatment of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 2): 80.
14. Haxaire C., Blobel C.P. With blood in the joint – what happens next? Could activation of a pro-inflammatory signalling axis leading to iRhom2/TNF α -convertase-dependent release of TNF α contribute to haemophilic arthropathy? *Haemophilia* 2014; 20(S4): P.11/ DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12416>/ PMID:24762269.
15. Karateev A.E., Karateev D.E., Davydov O.S. Bol' i vospalenie. Chast' 1. Patogeneticheskie aspekty [Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2016; 54(6): 693–704. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-693-704>. (In Russ.).