

М. А. Герасименко¹, С. И. Третьяк², Л. А. Пашкевич³, М. Т. Мохаммади³, Е. В. Жук⁴

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНОВИТОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА: КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь¹,

УЗ «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь²,

ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии», Минск, Республика Беларусь³,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»⁴

Представлены результаты дифференциальной диагностики синовитов коленного сустава у детей с использованием артроскопического и патоморфологического методов диагностики.

Ключевые слова: коленный сустав, артроскопия, синовит, биопсия, детская ревмоортопедия.

M. A. Gerasimenko, S. I. Tratsiak, L. A. Pashkevich, M. T. Mohammadi, Y. V. Zhuk

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF KNEE JOINT SYNOVITIS IN CHILDREN: AN INTEGRATED APPROACH

The results of the differential diagnosis of knee joint synovitis in children with the use of arthroscopic and pathological diagnostic methods.

Key words: knee joint, arthroscopy, synovitis, biopsy, children rheumoorthopaedics.

Одной из актуальных проблем современного периода развития ревмоортопедии является хронические воспалительные заболевания коленного сустава у детей. Как показывает накопленный научный и клинический опыт, неконтролируемый воспалительный процесс в коленном суставе и периартикулярных тканях может приводить к формированию контрактур, анкилозов суставов, деформаций конечностей, обуславливая развитие инвалидизации ребенка по состоянию опорно-двигательного аппарата [1, 2].

Среди разнообразных проявлений хронических заболеваний коленного сустава ведущее место занимает синовит, причем частота его встречаемости в последние годы неуклонно растет [2]. По сведениям разных авторов его частота составляет от 9 до 33% патологии коленного сустава [1].

Развивающийся в синовиальной оболочке воспалительный процесс определяет основные особенности клинической картины и является движущей силой прогрессирования болезни [3].

В связи с этим, важнейшей проблемой детской ревмоортопедии является ранняя дифференциальная диагностика синовитов коленного сустава. Общепризнанная в настоящее время тактика – как можно более раннее начало лечения, влияющее на дальнейшее течение заболевания. Однако ранние проявления бывают не типичные и могут не удовлетворять диагностическим критериям, что не позволяет выработать адекватную тактику дальнейшего лечения [2, 3, 4].

Условность клинико-морфологических параллелей при различных заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава обуславливает значительные трудности в распознавании характера патологического процесса, а также в оценке его тяжести [1].

В этой связи особую актуальность приобретает возможность изучения синовиальной оболочки, изменения которой при ряде заболеваний весьма специфичны, несмотря на отсутствие типичной клинической картины.

Для оценки степени поражения коленного сустава применяют стандартные инструментальные исследования, такие как рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерное и магнитно-резонансное томографическое исследования. В большинстве случаев данные, полученные этими методами, позволяют правильно оценить характер поражения сустава. Однако в некоторых случаях даже комплексное использование этих методов диагностики не может предоставить достаточное количество информации, необходимой для уточнения этиологии синовита, степени повреждения структур коленного сустава, проведения дифференциальной диагностики. Артроскопия дает возможность выполнить наиболее детальное исследование внутренних структур сустава [5]. Применение артроскопии позволяет визуально оценить изменения в полости сустава, провести дифференциальную диагностику между хроническим и вторичным реактивным воспалением, развившемся

на фоне травматических изменений, выполнить биопсию синовиальной оболочки для определения специфики воспаления [4, 5].

Патоморфологические процессы синовиальной оболочки при синовитах различного генеза, на первый взгляд, весьма однообразны. Однако часто можно обнаружить закономерности, которые являются характерными для той или иной группы воспалительных заболеваний суставов [2, 6].

Материалы и методы. Всего по поводу синовитов коленного сустава нами было проведено 101 артроскопическое вмешательство на коленном суставе 101 пациентом детского возраста на базе Минского городского клинического центра травматологии и ортопедии УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска» в период с 2006 по 2016 гг. Из них 71 пациент с ревматоидным синовитом, 15 – с посттравматическим синовитом, 8 – с синовиальным хондроматозом, 7 – с пигментированным виллезно-нодулярным синовитом. Средний возраст пациентов составил 11 лет (6–14).

В случаях отсутствия специфичных клинических проявлений на ранних стадиях синовита коленного сустава, а также при отсутствии эффективности консервативного лечения в течение более трех месяцев, верификация диагноза проводилась в соответствии с разработанной и внедренной в клиническую практику инструкцией по применению утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь «Алгоритм дифференциальной диагностики и выбора тактики хирургической профилактики и лечения синовитов нетравматического генеза в молодом возрасте».

На первом этапе, которого проводилось ортопедическое и лабораторное исследование (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, скорость оседания эритроцитов; биохимический анализ крови (СРБ, щелочная фосфатаза, серомукоид, РФ)) и инструментальное обследование пациента (рентгенография коленного сустава в передней и боковой проекциях, УЗИ, МРТ).

При невозможности постановки точного диагноза после проведенных методов исследования, применялась диагностическая артроскопия с забором биопсии синовиальной оболочки (для патоморфологического исследования), синовиальной жидкости (для биохимического и общего анализа, бактериологического и вирусологического исследования). На основании комплексной оценки полученных данных проводилась верификация диагноза и определение тактики дальнейшего лечения.

При использовании нами данного алгоритма во время диагностической артроскопии выполнялась прицельная биопсия синовиальной оболочки из мест наиболее выраженного патологического процесса. При диффузном поражении синовиальной оболочки, либо при отсутствии патологических изменений, забор биопсии производился в верхнем завороте, межмышечковой вырезке и передне-медиального отдела коленного сустава.

При клиническом обследовании пациентов была отмечена достаточно высокая неспецифичность проявлений синовита коленного сустава. Так, у всех пациентов отмечались боли в суставе, отечность, наличие выпота. Хромота была выявлена в 77,4 % случаев, также у данных пациентов было отмечено сокращение амплитуды активных и пассивных движений в суставе.

Таким образом, в связи с неспецифичностью синовита коленного сустава и отсутствия положительных результатов от проводимого консервативного лечения всем пациентам ($n = 101$) была выполнена диагностическая артроскопия.

Артроскопические вмешательства были выполнены по общепринятым методикам на артроскопических комплексах производства STRYKER (США). Важным условием для качественного проведения артроскопии являлось отсутствие интраоперационного внутрисуставного кровотечения. С целью его предотвращения после проведения обезболивания (у детей и подростков, как правило, внутривенной или интубационной анестезии) на голень и бедро оперируемой ноги накладывался резиновый бинт для опорожнения венозного русла конечности. Затем на уровне средней трети бедра фиксировался пневматический жгут (давление 200–250 мм рт. ст.). Резиновый бинт с ноги снимался. Нога помещалась в предварительно установленном держателе, прикрепленном к операционному столу. Бедро фиксировалось держателем с помощью боковых упоров. На стопу и голень надевался стерильный бахил. Для придания суставу необходимого для данного этапа операции положения, проводилось манипулирование дистальным отделом конечности пациента.

Для введения в полость сустава артроскопических инструментов, использовались, как правило, переднелатеральный и переднемедиальный доступы. Для забора биопсии использовались биопсийные щипцы.

Патоморфологическое исследование материала было выполнено по общепринятой гистологической методике изучения мягких тканей. Биоптаты были фиксированы в 10% нейтральном формалине и залиты в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы и окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и альциановым синим на слизь.

При гистологическом изучении биоптатов синовиальной оболочки учитывались группировки признаков по характеру основных общепатологических процессов: дистрофических, воспалительных (альтеративных, экссудативных, пролиферативных), гипертрофических, атрофических, склеротических, и т.д. Данные процессы оценивались с учетом поражения соответствующих структур (интимы, субинтимы, стромы, сосудов, клеточных ядер и т.д.). Также учитывали характер распространения процесса: диффузный, очаговый и периваскулярный. Степень выраженности

общепатологических процессов оценивалась с использованием полуколичественного метода в четырех баллах: 0 – отсутствие признака; 1 – слабо выраженная; 2 – умеренно выраженная; 3 – сильно выраженная.

Однако не всегда артроскопически (макроскопически) определяемые изменения синовиальной оболочки соответствовали гистологической картине, так при визуальном нормальном синовии в ней могли выявляться патоморфологические изменения, что в корне меняет представление о распространенности процесса в суставе.

В связи с вышесказанным, для более точного определения выраженности и распространенности поражения синовии нами использовался разработанный и внедренный в клиническую практику способ определения распространенности патологических изменений синовиальной оболочки коленного сустава (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20140102 от 11.02.2014 г.), при котором для оптимального сочетанного определения макроскопической и микроскопической распространенности синовита, полость коленного сустава разделялась на 7 отделов (рисунок 1): медиальный параменискальный, медиальный, верхний заворот, латеральный, латеральный параменискальный, межмышечковая вырезка и задний отдел.

С помощью артроскопа, через передний нижнелатеральный доступ, выполнялась макроскопическая оценка состояния синовии во всех 7 отделах. Затем из каждого отдела производился забор минимум одного фрагмента материала с помощью артроскопических биопсийных щипцов для последующего патоморфологического исследования.

Количественная оценка распространённости патологических изменений в синовиальной оболочке производилась по следующей градации, с учетом патологических как макроскопических, так и патоморфологических изменений:

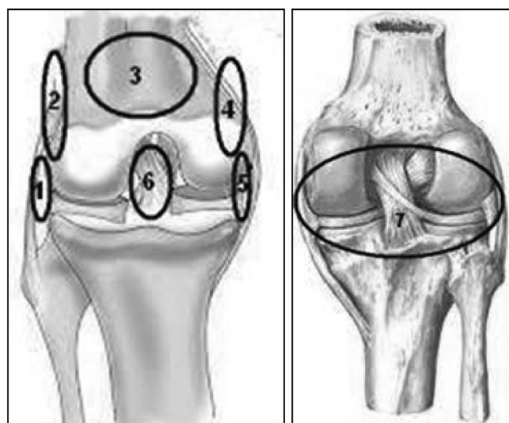
- 1–2 отдела – локальный синовит;
- 3–5 – распространённый синовит;
- Более 5 – диффузный (панартикулярный) синовит.

Результаты и обсуждение

Благодаря совместной макро- и микроскопической оценке изменений синовиальной оболочки, возможно было точное определение распространенности патологического процесса в синовиальной оболочке коленного сустава, в сравнении со стандартной диагностической артроскопией.

Данный способ был использован при диагностической артроскопии коленного сустава у 32 пациентов и в 100% отмечался диффузный синовит.

Так как забор биопсийного материала производится из мест наиболее выраженного патологического процесса, то использование мультифокальной биопсии (32) в 90,6% (29) случаев позволило более



1 – медиальный параменискальный, 2 – медиальный, 3 – верхний заворот, 4 – латеральный, 5 – латеральный параменискальный, 6 – межмыщелковая вырезка, 7 – задний

Рис. 1. Отделы полости коленного сустава для забора биопсии синовиальной оболочки

точно оценить распространенность процесса в суставе и в 15,6% (5) случаев – выявить не только патоморфологические признаки ревматоидного процесса, но и признаки субклинического синовиального хондроматоза, не имеющего визуальных проявлений. Чувствительность разработанного и внедренного способа составила 1,0, специфичность – 0,81, ПЦПР – 0,84, ПЦОР – 1,0, отношение правдоподобия (LR) – 5,33, относительный риск 5,33 [95% ДИ 2,59 – 10,97].

Патоморфологическая картина синовита ревматоидного генеза. Патоморфологические изменения синовиальной оболочки при ревматоидных синовитах характеризовались различными по степени выраженности изменениями:

- резко выраженной сосочковой или, нередко, полипозной гиперплазией ворсин;
- наложениями фибрина на поверхность интимального слоя;
- перпендикулярным расположением синовиоцитов по отношению к поверхностным фибринозным наложениям;
- выраженной пролиферацией синовиоцитов покровного слоя до 10 и более рядов;
- отторжением покровного слоя;
- пролиферацией синовиоцитов в субинтимальном слое с формированием палисадообразной структуры;
- фибриноидным некрозом покровного слоя с возникновением явления «инверсии слоев» на проекции ранее существующих или вновь образованных палисадообразных структур;
- очагами мукоидного набухания и фибриноидных изменений;
- отеком субинтимальной ткани;
- очаговой или диффузной инфильтрацией субпокровного слоя лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов;

- формированием лимфоидных фолликулярных узелков;
- продуктивными или деструктивно-продуктивными васкулитами;
- миксоматозом, ангиоматозом и склерозом стромы (рисунок 2).

При ревматоидном артрите все виды патоморфологических изменений (альтеративных, экссудативных, пролиферативных и иммуноморфологических) были выражены сильно. Из перечисленных признаков особое диагностическое значение имеют гиперплазия ворсин, пролиферация синовиоцитов, фибриноидные наложения, фибриноидный некроз, формирование палисадообразной структуры, ангиоматоз, плазмклеточная инфильтрация и формирование лимфоидных фолликулов.

Вместе с тем, следует отметить, что вышеперечисленные изменения у пациентов в различные сроки и стадии заболевания были выражены по-разному. В своей работе мы постарались выявить наиболее ранние критерии, характерные для начального периода ревматоидного артрита, впоследствии подтвержденного клинико-лабораторными данными. В первые 1–3 месяца от начала проявления болезни в биоптатах определялись очаговые изменения в синовиоцитах от некробиоза до некроза. В трех наблюдениях выявлены очажки некроза в субинтимальном слое. Местами отмечена пролиферация синовиоцитов, укрупнение их ядер, крупноглыбчатый характер расположения хроматина в них. Встречались палисадообразные структуры в субинтимальном слое в сочетании с пролиферацией синовиоцитов и подпокровных фибробластов. Отмечены изменения со стороны микроциркуляторного русла, продуктивные эндovasкулиты. По нашему мнению, выраженный ангиоматоз в начальной стадии процесса имеет прогностическое значение.

Также отмечена очаговая и диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, т. е. иммунокомпетентными клетками, наложение масс фибрина на поверхности покровного слоя. По мере увеличения сроков заболевания более выраженной становилась инфильтрация иммунокомпетентными клетками, активизация фибриноидных и склеротических процессов.

Патоморфологические проявления синовита посттравматического генеза. Морфологически выразался в гипертрофии оболочки и, в меньшей степени, в пролиферации синовиоцитов, умеренной гиперплазии ворсин, пролиферации фибробластов, склерозе оболочки и очаговой лимфомакрофагальной инфильтрации преимущественно периваскулярно. Нами было отмечено, что в некоторых наблюдениях, особенно в остром периоде после травмы, скопление клеточного воспалительного инфильтрата приводит к формированию структур, подобных лимфоидным фолликулам. Однако они, как правило, периваскулярные, мелкие, одиночные и без гермина-

тивной зоны роста. В некоторых случаях отмечались отложения фибрина на поверхности. Все эти признаки, как правило, выражены слабо (рисунок 3). В большинстве случаев определялось скопление сидерофагов-макрофагов, фагоцитирующих гемосидерин, что, по нашему мнению, является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Патоморфологические проявления пигментированного villезно-нодулярного синовита. При микроскопическом исследовании биоптатов пациентов с пигментированным villезно-нодулярным синовитом отмечены умеренная гиперплазия синовиальных ворсин и выраженная пролиферация синовиоцитов. Обращает на себя внимание обилие разнообразных клеточных элементов, включая лимфоидные, фибробластические, гистиоциты, плазмоциты, макрофаги с разбросанными среди них многоядерными гигантскими клетками. В большинстве случаев мы наблюдали наличие ксантомных клеток от единичных, до больших скоплений. В трех наблюдениях нам удалось выявить небольшие участки гиалиноза, а в двух – фиброза. Эти наблюдения относятся к более длительно существующему патологическому процессу (рисунок 4).

Одной из наиболее характерных и отличительных особенностей данного заболевания является отложение внутри- и внеклеточно гемосидерина, что и обуславливает характерную окраску синовиальной оболочки в оранжево-коричневый цвет (рисунок 5).

Вторым отличительным признаком данного поражения является обязательное наличие узких щелевидных структур, выстланных синовиоцитами. Эти щелевидные структуры могут быть ошибочно трактованы как сосуды. С целью дифференциальной диагностики необходимо применять иммуноморфологические маркеры эндотелия (рисунок 6). Иногда их приходится с трудом находить, особенно при небольшом количестве материала, но это является достоверным доказательством пигментированного villезно-нодулярного синовита.

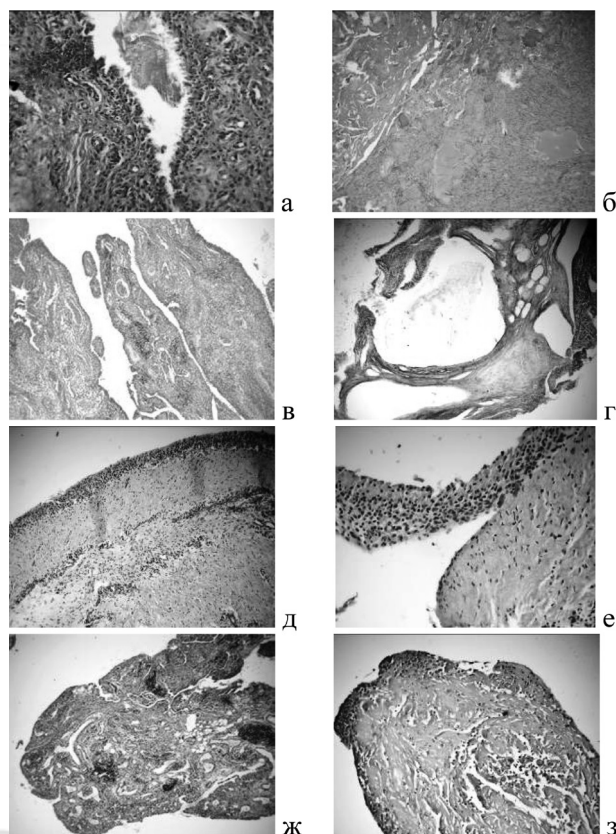
Полиморфизм, разнообразие и большая клеточность элементов в ряде наблюдений делают необходимым дифференцировать данный процесс со злокачественным новообразованием.

Патоморфологические проявления синовиального хондроматоза.

Синовиальный хондроматоз является доброкачественным узловым хрящевым образованием, возникающим в синовиальной оболочке суставов. Он представляет собой метапластическое поражение синовиальной оболочки.

Макроскопически поврежденные синовиальные ткани состояли из нескольких или множества блестящих бело-синего цвета яйцевидных тел или узелков, размерами от миллиметра до сантиметра.

При микроскопическом исследовании полученного материала отмечается гипертрофия и гиперплазия ворсин синовиальной оболочки. Во всех наблюдени-

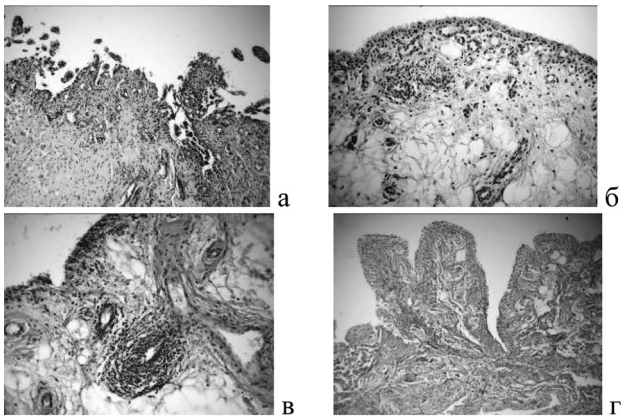


а – гипертрофия покровного слоя с пролиферацией перпендикулярно расположенных синовиоцитов и фибриноидным наложением на поверхности, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – фиброноидный некроз покровного слоя (справа) и склероз стромы субинтимального слоя (слева), окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 100$; в – полипозная гиперплазия синовиальной оболочки с ангиоматозом и формированием собственной фиброваскулярной ножки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; г – слизистая дистрофия стромы субинтимального слоя с формированием множества слизистых кист, окраска альциановым синим, $\times 100$; д – палисадообразная пролиферация синовиоцитов в субинтимальном слое, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; е – десквамация интимального слоя, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; ж – выраженная сосочковая гиперплазия синовиальной оболочки и формирование множества лимфатических узелков в субинтимальной зоне синовиальной оболочки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; з – склерогиаиноз как результат фибриноидного некроза субинтимальной зоны синовиальной оболочки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Рис. 2. Ревматоидный синовит

ях нами отмечена картина умеренно выраженного реактивного воспаления. Синовиальная оболочка содержит участки хондроидного и гиалинового хряща округлой формы.

Сами узелки построены из гиалинового хряща высокой степени зрелости. Клеточная плотность в разных участках неравномерная, и как правило, в центральных участках узлов более гиперцеллюлярная, чем на периферии. Клеточный атипизм не резко



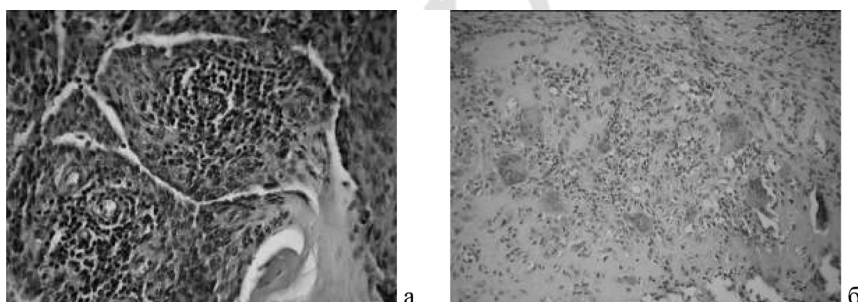
а – умеренно выраженная гиперплазия ворсин и склероз стромы субинтимального слоя синовиальной оболочки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; б – слабо выраженный периваскулярный круглоклеточный воспалительный инфильтрат. Выраженный липоматоз и миксоматоз стромы субинтимального слоя, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в – периваскулярный круглоклеточный воспалительный инфильтрат в субинтимальной зоне синовиальной оболочки с тенденцией к формированию лимфоидного фолликула, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; г – склероз субинтимальной зоны синовиальной оболочки, окраска по Ван-Гизону, $\times 50$

Рис. 3. Посттравматический синовит

выражен, хотя можно наблюдать клетки пухлые, округлые, вытянутые и с гиперхромными ядрами. Хондроциты располагаются одиночно или сгруппированы. Отмечаются умеренный ядерный полиморфизм, двуядерные клетки и двуклеточные лакуны. По периферии образования клетки мелкие, вытянутые; к центру – округлые, более крупных размеров. При иммуногистохимическом окрашивании с антителами к S-100 хондроциты проявляют выраженную позитивную окраску. Очаги хондроматоза покрыты тонким слоем фиброзной ткани или иногда покровными синовиальными клетками (рисунок 7).

Синовиальный хондроматоз может быть причиной формирования свободных костно-хрящевых тел. Вначале эти вновь образованные хрящевые тела выступают в полость сустава, а затем отшнуровываются и превращаются в свободные хондромные тела (рисунок 8).

В трех наблюдениях в центре хрящевых узелков просматривались участки костной ткани. В одних наблюдениях хрящевые клеточные элементы густо располагались в хондроидном веществе, в других – поодиночке или группами. У трех пациентов, наряду с участками синовиальной оболочки, на исследование были доставлены свободные внутрисуставные костно-хрящевые тела округлой формы. Микроскопически построены они из хрящевой ткани типа гиали-



а – лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; б – множество гигантских многоядерных клеток. Гиалиноз стромы, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Рис. 4. Пигментированный виллезно-нодулярный синовит

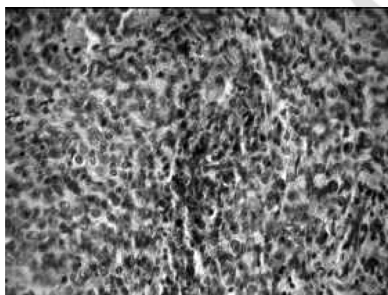


Рис. 5. Пигментированный виллезно-нодулярный синовит, отложение внутри- и внеклеточно гемосидерина, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

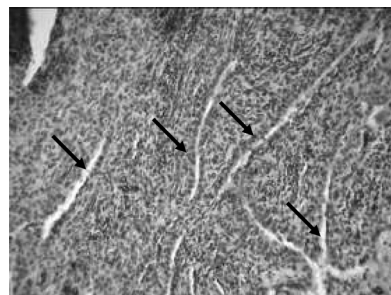
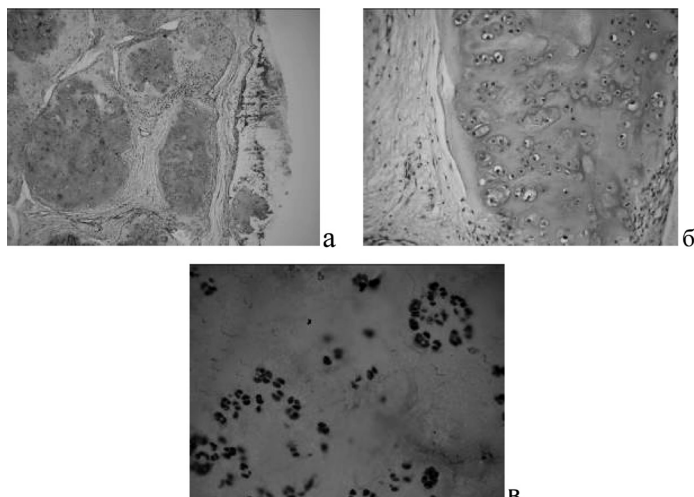


Рис. 6. Иммуногистохимическая окраска пигментированного виллезно-нодулярного синовита с моноклональными антителами к CD34 на выявление сосудов

П р и м е ч а н и е. Видно множество щелевидных образований, выстланных иммунонегативными клетками к эндотелиальному маркеру CD34 (стрелки). Между щелевидными образованиями видны капилляры с иммунопозитивными эндотелиальными клетками. Ув. $\times 200$.



а – узлы гиалиново хряща, окруженные фиброзной капсулой, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$; б – умеренный полиморфизм и неравномерное расположение хондроцитов, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$; в – Выявление иммунопозитивных хондроцитов, иммуногистохимическая окраска с S-100, ув. $\times 400$

Рис. 7. Синовиальный хондроматоз

нового хряща с энхондральным остеогенезом в центре. В двух из них отмечены участки петрификации. Снаружи они покрыты слоем волокнистой соединительной ткани (рисунок 9).

Выводы

1. Таким образом, в синовиальной оболочке в зависимости от генеза воспалительного процесса отмечаются различной интенсивности и распространенности общепатологические процессы.

2. Патоморфологические исследования синовиальной оболочки при синовитах коленного сустава у детей могут быть применены не только в постановке диагноза, но и для контроля динамики лечебных мероприятий и прогнозирования исходов болезней.

3. Диагностическая артроскопия коленного сустава с забором биопсии синовиальной оболочки в ряде случаев позволяет получить информацию, недоступную для других методов исследования.

4. Предложенный новый способ определения распространенности патологических изменений в синовиальной оболочке коленного сустава у детей с ЮРА с использованием сочетанной артроскопической и патоморфологической оценки патологических изменений синовиальной оболочки в 7 отделах сустава позволяет точно определить распространенность патологического процесса в синовиальной оболочке имеющего макроскопически только локальные проявления.

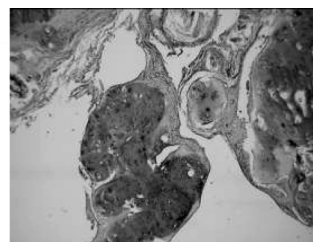


Рис. 8. Синовиальный хондроматоз

Примечание. На микрофотографии хорошо иллюстрируется процесс отшнуровывания хондроматозного узла и формирование свободного хрящевого тела, окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$

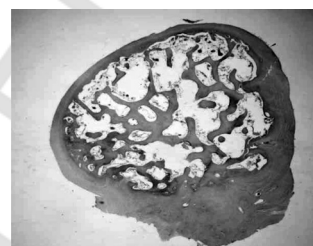


Рис. 9. Свободное внутрисуставное костно-хрящевое тело
Примечание. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 12,5$.

5. Выполнение артроскопии является оправданным у детей с моно- и олигоартритами коленного сустава неясной этиологии с целью уточнения диагноза и назначения рационального лечения.

Литература

1. Герасименко, М. А. Диагностика и лечение повреждений и ортопедических заболеваний коленного сустава / М. А. Герасименко, А. В. Белецкий. – Минск: Тэхналогія, 2010. – 167 с.
2. Абзалилов, А. А. Артроскопия в диагностике и лечении повреждений коленного сустава / А. А. Абзалилов, Р. А. Гумеров, В. Ш. Вагапова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2004. – Т. 21. – С. 82–85.
3. Лялина, В. В. Артроскопия и морфология синовитов / В. В. Лялина, А. Б. Шехтер. – М.: Наука, 2007. – 108 с. Лучихина Л. В. Артроскопия критерии, ранней диагностики и прогнозирования течения ревматоидного артрита / Л. В. Лучихина, Е. Л. Лучихина // Травматология и ортопедия России. – 2005. – (35). – С. 79.
4. Berger, I, Morawietz L, Jakobs M et al. Value of histological work-up for synovial diseases. Orthopade 2009; 38: 484–90.
5. Gerlag DM, Tak PP. How to perform and analyse synovial biopsies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 221–32.
6. Dhaouadi, T, Sfar I, Abelmoula L et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. Tunis Med 2007; 85: 991–8.

Поступила 30.08.2016 г.