

4. Каратеев А. Е. Фармакотерапія остеоартроза: ефективність и безпека / А. Е. Каратеев // Поліклініка. — 2010. — № 5. — С. 74—79.
5. Насонова В. А. Проблема остеоартроза в началі ХХІ століття / В. А. Насонова // Consilium medicum. — 2000. — № 6. — С. 6—10.
6. Грехов Р. А. Влияние структурно-резонансной электромагнитной терапии на нормализацию психоэмоционального статуса больных остеоартрозом / Р. А. Грехов, А. В. Александров, И. Ю. Алехина // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 5. — С. 76—80.
7. Михайлова А. Е. Качество жизни как интегральный показатель оценки состояния здоровья больного и функциональных возможностей / А. Е. Михайлова, Р. Н. Протопопова, В. Г. Кривошапки // Актуальные вопросы охраны здоровья населения г. Якутска: Материалы науч.-практ. конф. — Якутск, 2003. — С. 54—56.
8. Яльцева Н. В. Изменение отношения к болезни у пациентов ревматологического профиля на фоне терапии антидепрессантами / [Н. В. Яльцева, Е. В. Речкина, Ю. С. Филатова, Н. И. Коршунов] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2008. — № 3. — С. 12—14.
9. Амирджанова В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36® (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 1. — С. 36—48.
10. Говорин А. В. Психоэмоциональный статус больных первичным остеоартрозом / А. В. Говорин, Е. Ю. Алексеенко // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — № 1. — С. 38—43.

УДК: 616.72-002.77-053.6:612.017

РОЛЬ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ

Г. В. Лєтяго¹, І. С. Лєбець², І. М. Нєліна², О. Л. Говалєнкова¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків, Україна

Проведено дослідження взаємозв'язків цитокінового статусу (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП - α) та системи мікроциркуляції (МЦ) у підлітків 15–18 років, хворих на ОА колінних суглобів. Для оцінки показників МЦ застосовували капіляроскопію нігтьового ложа; визначення рівня цитокінів проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий контур» м. Санкт-Петербург. У ході роботи встановлено, що запальна реакція в уражених суглобах визначалася у 1/2 пацієнтів і характеризувалася припухлістю, біллю при пальпації та руді, ранковою скутістю, локальним підвищенням температури над суглобами. Аналізуючи рівень прозапальних цитокінів, визначено, що навіть при відсутності об'єктивних ознак синовіту, він значно зростає. З боку системи МЦ при синовіті змінювався периваскулярний фон, який характеризувався блідістю та змутненістю. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між мікроциркуляторними порушеннями та прозапальними цитокінами. Встановлено, що зростання останніх корелює з уповільненням швидкості кровообігу та зменшенням кількості функціонуючих капілярів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, підлітки, цитокіни, мікроциркуляція

РОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПОДРОСТКОВ

А. В. Лєтяго¹, І. С. Лєбець², І. М. Нєліна², О. Л. Говалєнкова¹

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков, Украина

Проведено дослідження взаємозв'язків цитокінового статусу (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α) і системи мікроциркуляції (МЦ) у підлітків 15–18 років з остеоартрозом колінних суглобів. Для оцінки показників МЦ використовували капіляроскопію нігтьового ложа; визначення рівня цитокінів проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий

контур» г. Санкт-Петербург. В ходе работы установлено, что воспалительная реакция в пораженных суставах определялась у $\frac{1}{3}$ пациентов и характеризовалась припухлостью, болью при пальпации и движении, утренней скованностью, локальным повышением температуры над суставом. Анализируя уровень провоспалительных цитокинов определено, что даже при отсутствии объективных признаков синовита, он значительно увеличивался. Со стороны системы МЦ при синовите изменялся периваскулярный фон, который характеризовался бледностью и помутнением. Выявлены корреляционные взаимосвязи между микроциркуляторными нарушениями и провоспалительными цитокинами. Установлено, что увеличение последних коррелирует с замедлением скорости кровотока и уменьшением количества функционирующих капилляров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, подростки, цитокины, микроциркуляция

ROLE OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS

A. V. Letjago¹, I. S. Lebedev², I. N. Nelina², O. L. Govalenkova¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

² Institute of Children and Adolescents Health Care of the Academy of Medical Sciences, Kharkov, Ukraine

There has been carried a study of connections between cytokine status (IL-1 β , IL-6, PNP- α) and microcirculation system (MCS) in adolescents at the age of 15–18, with knee joint osteoarthritis (OA). MCS parameters have been estimated by nail bed capillaroscopy; cytokine level has been measured by immunoassay method applying test system produced by «Proteinovyj Kontur», Saint-Petersburg, Russia. It has been established that inflammatory reaction in affected joints took place in $\frac{1}{3}$ of patients and has been characterized by swelling, pain on palpation and movement, morning stiffness, local rise of temperature over knee joints. Anti-inflammatory cytokines level manifested a significant increase even without objective signs of synovitis. MCS parameters manifested some changes in perivascular background which has been characterized by blurriness and paleness. Correlations between microcirculatory abnormalities and anti-inflammatory cytokine levels have been discovered. It has been established that an increase in cytokine level positively correlated with a decrease in blood circulation velocity and a decrease in quantity of capillaries in function.

KEY WORDS: osteoarthritis, adolescents, cytokines, microcirculation

До теперішнього часу питання, що стосуються ревматичних захворювань (РЗ), є актуальними. Особливо це торкається аспектів механізму розвитку, прогресування та тактики ведення патології. Зазначена група хвороб представлена різними станами, більшість яких об'єднує факт формування в подальшому непрацездатності або навіть інвалідності. Одним з найбільш розповсюджених з РЗ є остеоартроз (ОА), який характеризується ураженням суглобового хряща, субхондральної кістки і загалом усієї суглобової системи. За даними статистики 80 % усіх РЗ приходить саме на ОА [1]. Він діагностується приблизно у 6 % населення [2]. Окрім того, останнім часом пріоритети у формуванні дегенеративного ураження суглобів дещо змінилися. Якщо раніше ОА вважався патологією переважно літніх людей, то на тепер є дані щодо його частого розвитку у осіб молодого віку [3]. У той же час у зазначеному віковому періоді питання ОА найменш вивчені.

За даними Алексеєвой Л. І. основу патогенезу ОА складають два різнобічних процеси, а саме — прогресивна втрата суглобового хряща та підсилення утворення кістко-

вої тканини, склероз субхондральної кістки і формування остеофітів [4]. Згідно з провідною теорією безпосередню роль у даному деструктивному процесі відіграють імунологічні фактори та погіршення кровопостачання елементів суглоба, яких об'єднує участь у підтримці запальної реакції у суглобовій системі, бо, як зазначає Насонова В. А., при ОА обов'язково має місце явний або скритий синовіт. За сучасними уявленнями синовіт розглядається як реактивний процес, безпосередніми причинами якого є елементи деградації хрящу, а саме протеоглікани, колаген, кісткові фрагменти, остеофіти тощо [5]. З боку імунологічних факторів провідне значення у руйнуванні структурних складових суглобів, розвитку синовіту, надається прозапальним цитокинам: інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α). Відомо, що ефектами даних біологічних речовин є стимуляція синовіоцитів до продукції ферментів, які руйнують хрящову тканину, а також пригнічення продукції протеогліканів. Окрім того, Kusano K et al. встановили, що ІЛ-1 β та ІЛ-6 безпосередньо стимулюють руйнування хрящового та кістко-

вого матриксу [6]. Певну роль у остеоартричному процесі відіграють й мікроциркуляторні порушення (МП). Так, зазначається, що зміни у мікроциркуляції (МЦ) повинні розглядатися як один з механізмів розвитку запалення [7]. Слід визначити, що в ряді досліджень встановлені порушення у системній МЦ, які асоціюються з клінічною формою та тривалістю патології. Автори пояснюють отримані дані тим, що відбувається підсилення агрегаційних властивостей еритроцитів та дисбалансом в системі гемостазу в бік гіперкоагуляції [8]. Ударцев Е. Ю., проводячи морфогістохімічне дослідження елементів суглобів, визначив, що судини мікроциркуляторного русла при ОА звивисті, з потовщеними стінками, розширені з частковою облітерацією. На тлі цього є помірна периваскулярна лімфоплазмочитарна інфільтрація з хронічним гіперпластичним синовітом синовіальної оболонки, а також порушеним транскapілярним та транссиновіальним обміном [9]. Таким чином, безсумнівно, що розлади МЦ, фактори імунної системи в проявах синовіту сприяють деградації суглобового хряща, проте практично відсутні публікації щодо розробок у цьому напрямку.

У підлітків з ОА до нашого часу не вивчалися питання щодо зв'язку у процесах розвитку запалення систем імунітету та змін у МЦ, які мають певне значення не тільки для ранньої діагностики цього захворювання, але й для призначення адекватної терапії, що сприятиме своєчасному попередженню прогресування патологічних змін у суглобовому хрящі. Зазначене визначило необхідність виконання даної роботи.

Робота виконувалася відповідно до планів науково-дослідних робіт ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» в рамках теми «Розробити технологію попередження формування та прогресування остеоартрозу на тлі запальних та диспластичних уражень суглобів у підлітків».

Мета дослідження — виявлення взаємозв'язків між прозапальними цитокінами (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α) та показниками системи МЦ у підлітків, хворих на ОА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» обстежено 106 підлітків з ОА колінних суглобів 15–18 років. Діагноз встановлювався згідно сучасної класифікації хвороб МКХ-10 та класифікації ревматичних захворювань. Стан МЦ визначали за допомогою капіляроскопії нігтьового ложа. Досліджувалися капіляри

4 пальця лівої руки зранку за допомогою капіляроскопу М-70А. Для характеристики капіляроскопічної картини користувалися методичними вказівками Н. В. Філіпової та співавторів [10]. Наявність запального процесу оцінювали як клінічно, так і за даними імунологічного дослідження. Визначення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО- α), проводили методом імуоферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий контур» м. Санкт-Петербург. Контролем імунологічних даних стали показники цих параметрів у здорових осіб ідентичного віку, розроблені в лабораторії імуноалергології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» АМН України. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програмного пакету Statgraphics Plus 5.1. Для виявлення характеру взаємозв'язків між показниками застосовувався кореляційний аналіз, за яким зважали на силу (r) та значущість (p) кореляційного зв'язку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проводячи об'єктивне обстеження уражених суглобів встановлено, що у 1/3 підлітків, хворих на ОА, є ознаки синовіту, який оцінювався як вторинний і клінічно проявлявся припухлістю, незначним болем при пальпації та русі, локальним підвищенням температури шкіри над суглобом (табл. 1).

Таблиця 1

Частота ознак синовіту у хворих на остеоартроз (r \pm p)

Ознаки синовіту	Усього (%)
Припухлість суглобів	33,96 \pm 4,60
Біль при пальпації	16,04 \pm 3,56
Біль при русі	13,21 \pm 3,29
Локальне підвищення температури шкіри	17,92 \pm 3,73
Ранкова скутість	11,32 \pm 3,08

Серед тих підлітків, що мали синовіт (33,96 \pm 4,60 %), ексудативні прояви переважно визначалися в проекції одного (47,22 \pm 8,32 %) або двох (41,67 \pm 8,22 %) колінних суглобів і тільки у 11,11 \pm 5,24 % осіб мала місце припухлість інших суглобів. Важливо зазначити, що клінічно синовіт був мало виражений і контури суглобів із синовітом змінювалися помірно. Ранкову скутість у суглобах пацієнти відмічали рідко і вона складала біля 5 хвилин.

При вивченні анамнестичних даних встановлено, що загальна тривалість синовіту у 47,22 \pm 8,32 % підлітків мало перевищувала два тижні, у 36,11 \pm 8,01 % осіб ознаки запалення спостерігалися біля двох тижнів, а у

16,67 ± 6,21 % — до семи діб. У більшості підлітків із ОА не визначалося обмеження рухів у зв'язку з больовим синдромом або запаленням. Лише у 16,04 ± 3,76 % хворих спостерігалася нетривале порушення функціональної здатності суглобів в межах першого ступеня обмеження рухливості.

В ході проведеного дослідження встановлено, що у всіх підлітків, хворих на ОА, спостерігалася гіперпродукція прозапальних цитокінів. Так, рівень ІЛ-1β перевищував нормальні показники у 2,5 рази ($p < 0,001$), рівень ІЛ-6 у 10 разів ($p < 0,001$), рівень ФНП-α у 7 разів ($p < 0,001$) (рис. 1).

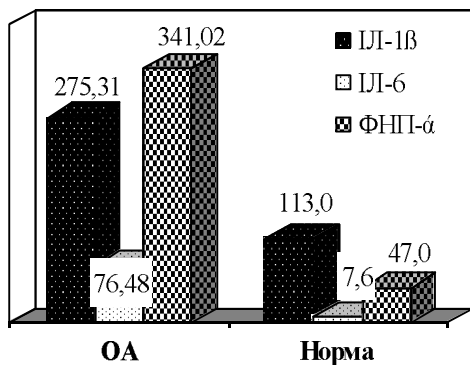


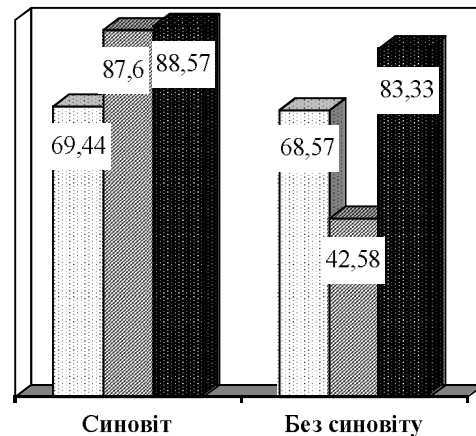
Рис. 1. Рівень цитокінів у підлітків, хворих на остеоартроз (пг/мл)

Аналізуючи рівень цитокінів із урахуванням клінічних ознак синовіту, визначено, що навіть при об'єктивній відсутності запальної реакції у суглобах зазначені показники, були підвищеними ($p < 0,001$) (табл. 2).

Досліджуючи стан системи мікроциркуляції (МЦ) методом капіляроскопії нігтьового ложа у підлітків, хворих на ОА, визначено, що у переважній більшості осіб уражалася судинна ланка (86,79 %). Це проявлялося різноманітними мікроангіоархітектонічними відхиленнями у розташуванні капілярних мереж, окремих капілярів та їх відділів, а саме: зниження кількості капілярних рядків (86,96 %), звивистість капілярних банш (85,87 %), помірний спазм (1:3) артеріального відділу (64,15 %), зниження кількості функціонуючих капілярів (64,13%), нерівномірне їх розташування (53,26 %) та скорочення петель (35,87 %). Внутрішньосудинні зміни при ОА у підлітків визначалися у 68,86 % хворих. Серед них у 58,49 % осіб спостерігалася відхилення у швидкості кровообігу. Переважно це було його сповільнення (80,65 %). Ознакою внутрішньосудинних зсувів є поява феномену агрегації еритроцитів у 48,11 % підлітків. За даними капіляроскопії нігтьового ложа зсуви на периваскулярному рівні визначалися у 65,09 % осіб. Перш за все, це проявлялося блідим забарвленням фону (34,91 %), відкритими

АВА (22,64 %) та зниженням прозорості фону (30,19 %).

Враховуючи встановлену нами наявність запального процесу, що проявлялося, як зазначалося, розвитком синовіту клінічно, ми проаналізували стан системи МЦ із урахуванням формування запалення. Вивчаючи реакцію МР на запальний процес не виявлено суттєвої різниці у частоті та характері судинних та внутрішньосудинних порушень між хворими, у яких був синовіт, і тими, у яких він не розвивався (рис. 2).



- Внутрішньосудинні
- ▨ Периваскулярні
- Судинні

Рис. 2. Частота МР у підлітків, хворих на остеоартроз, залежно від наявності чи відсутності ознак синовіту (%)

У пацієнтів з синовітом, перш за все, залучався периваскулярний простір в період загострення патологічного процесу з проявами синовіту. Так, оточуючий судини фон за наявності запалення був переважно блідим (відповідно: $55,56 \pm 8,28$ % і $24,29 \pm 5,13$ %; $p < 0,01$) та заму́тненим (відповідно: $50,00 \pm 8,33$ % і $20,00 \pm 4,78$ %; $p < 0,05$).

Методом кореляційного аналізу отримані взаємозв'язки між показниками системи МЦ у хворих на ОА. Встановлено, що порушення у МЦ тісно пов'язані між собою. Особливо це стосується уповільнення руху еритроцитів, на який впливали скорочення капілярних петель ($p < 0,001$), агрегація еритроцитів ($p < 0,05$), зменшення кількості капілярів ($p < 0,01$). В свою чергу зниження швидкості кровообігу прямо пропорційно впливало на частоту блідого забарвлення периваскулярного фону ($p < 0,01$). Звертав на себе увагу факт кореляції, яка відображала зниження кількості капілярних рядків за рахунок відкритих АВА ($p < 0,05$) та спазму артеріального відділу з блідим забарвленням фону ($p < 0,05$) і зниженням його прозорості ($p < 0,05$). Враховуючи факт, що

Рівень цитокінів у підлітків, хворих на остеоартроз, із урахуванням наявності синовіту ($r \pm p$)

Показники	Норма	Ознак синовіту немає (n = 70)	Ознаки синовіту є (n = 36)
ІЛ-1 β , пкг/мл	113,00 \pm 16,00	170,51 \pm 34,92	729,20 \pm 44,21
ІЛ-6, пкг/мл	7,60 \pm 1,50	63,49 \pm 11,06	58,11 \pm 16,17
ФНП- α , пкг/мл	47,00 \pm 5,30	259,76 \pm 50,63	240,15 \pm 11,30

у хворих на ОА спостерігалось зростання рівня прозапальних цитокінів, було досліджено зв'язок між ними і МЦ. Встановлено, що зростання ІЛ-6 корелює з уповільненням кровообігу ($p < 0,05$), а збільшення ФНП- α — зі зменшенням кількості капілярних рядків ($p < 0,05$) (рис. 3).

Виявлені особливості імунної системи стосовно цитокінового статусу та МЦ дозволяють припустити, що вже на ранніх етапах розвитку ОА у підлітків формується патогенетичне «замкнуте коло», яке включає тривалу активацію прозапальних факторів (цитокінів) і пов'язані з нею результати запалення на мікроциркуляторному рівні. Дані явища прогресують, формується хронічне запалення, яке підтримується частками

зруйнованого хрящу (колаген, протеоглікани) [11]. Поступово поглиблюються мікроциркуляторні зсуви — зменшується площа капілярної мережі, з'являються безсудинні ділянки, уповільнюється кровообіг, агрегати еритроцитів перекривають просвіт судини [12, 13]. Завдяки таким змінам підлеглі тканини не отримують необхідні речовини, і тим самим деструкція хрящової тканини посилюється. Окрім того, продукти руйнування самі по собі стимулюють продукцію прозапальних факторів, індукують аутоімунну відповідь організму. На тлі цього більш інтенсивно відбувається руйнівна реакція щодо структур хряща, апоптоз ендотеліоцитів, активується згортаюча система крові з утворенням мікротромбів.

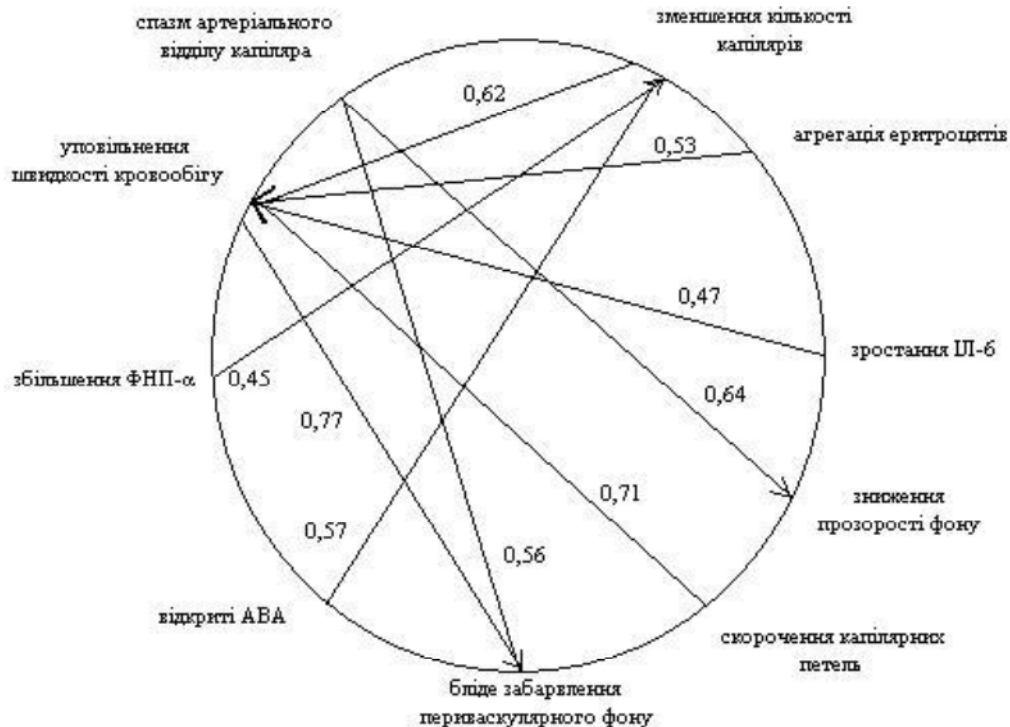


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між показниками системи імунітету та МЦ у підлітків, хворих на ОА

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у підлітків, хворих на ОА, при об'єктивному дослідженні ознаки синовіту, а саме припухлість суглобів, біль при пальпації та русі, локальна гіпертермія, ранкова скутість, виявляються у $\frac{1}{3}$ пацієнтів.

2. Отримано дані, які вказують на те, що при ОА у підлітків периваскулярні зміни у системі МЦ більш часто з'являються при наявності клінічно маніфестного синовіту.

3. Визначено, що при ОА у підлітків, як і у дорослих пацієнтів, спостерігається активація прозапальних цитокінів — ІЛ-1 β , ІЛ-6,

ФНП-α. Рівень даних цитокінів зростає навіть при об'єктивній клінічній відсутності запальної реакції в уражених суглобах.

4. При ОА у підлітків виявляються взаємозв'язки між показниками системи МЦ та прозапальними цитокінами. Встановлено, що зростання останніх корелює з уповільненням швидкості кровообігу та зменшенням кількості функціонуючих капілярів. Даний факт свідчить про те, що гіперпродукція імунологічних агентів призводить до капілярної недостатності, а значить до голодування підлеглих тканин, що в свою чергу

сприяє прогресуванню дегенеративного процесу.

Отримані дані показали, що в процесах розвитку деструктивних процесів у суглобах при ОА у підлітків, системи МЦ та імунітету тісно взаємодіють. Причому поглиблення порушень збоку однієї системи призводить до погіршення показників у іншій. Проте, в патогенезі ОА відіграють роль не тільки ці системи, але й біохімічні, ендокринні, спадкові фактори тощо. Тому, визначення комплексної взаємодії декількох систем є актуальним в подальшому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корж М. О. Остеоартроз. Консервативная терапия / М. О. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Х. : Золотые страницы, 2007. — 424 с.
2. Балабанова Р. М. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии остеоартроза / Р. М. Балабанова, М. Е. Запругаева // *Consilium medicum*. — 2006. — № 12. — С. 1030—1033.
3. Лебец И. С. Патогенетическая значимость воспаления при остеоартрозе у подростков с инициальными стадиями заболевания / И. С. Лебец, Н. С. Шевченко, И. Н. Нелина // *Український ревматологічний журнал*. — 2010. — № 1. — С. 50—54.
4. Алексеева Л. И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — № 4. — С. 41—48.
5. Pelletier J. P. Cytokines and inflammation in cartilage degradation / J. P. Pelletier, J. A. DiBattista, P. Roughley // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 1993. — V. 19. — P. 545—568.
6. Kusano K. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria : association of MMP induction with bone resorption / K. Kusano, S. Miyaura, M. Inada // *Endocrinology*. — 1998. — V. 139. — P. 1338—1345.
7. Гусева Н. Г. Значение нарушения микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях / Н. Г. Гусева // *Ревматология*. — 1986. — № 2. — С. 66—69.
8. Королева С. В. Особенности нарушения системной микроциркуляции при остеоартрозе / С. В. Королева, С. Е. Львов, С. Е. Мясоедова // *Травматология и ортопедия России*. — 2005. — № 2. — С. 21—25.
9. Ударцев Е. Ю. Морфогистохимические аспекты консервативного лечения больных с посттравматическим остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей / Е. Ю. Ударцев // *Фундаментальне дослідження*. — 2011. — № 6. — С. 182—187.
10. Ранняя диагностика і прогнозування перебігу ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків : Метод. рек. / Сост. : Н. В. Філіпова, Л. Д. Нікітіна, Л. П. Левчук та ін. — Харків, 2001. — 31 с.
11. Королев А. Роль цитокинов в развитии остеоартроза / Королев А., Цурко В. // *Врач*. — 2003. — № 6. — С. 58—60.
12. Котельников В. П. Периферическое кровообращение при деформирующем остеоартрозе / В. П. Котельников // *Вестн. хирургии*. — 1984. — № 8. — С. 20—23.
13. Мясоедова С. Е. Оценка микроциркуляторных нарушений при остеоартрозе / С. Е. Мясоедова, С. В. Королева, В. А. Бобков, С. Б. Назаров // *Клинич. лаб. диагностика*. — 2002. — № 9. — С. 22.