

УДК: 616.72-053.2/5:612.75

Зміни біохімічних показників сполучної тканини у дітей і підлітків при запальних захворюваннях суглобів Н.С.Шевченко, І.С.Лебець, Д.А.Кашкалда

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (Харків, Україна)
nshvchenko_kh@mail.ru*

У дітей і підлітків із запальними захворюваннями суглобів вивчено біохімічні параметри обміну сполучної тканини. Встановлено, що невід'ємною особливістю стану сполучної тканини при ревматоїдному і реактивних артритах у дітей і підлітків є метаболічні зміни її структур, що супроводжуються прогресуючою втратою основних функціонально значущих компонентів екстрацелюлярного матриксу, але з більш вираженою патологічною складовою при ювенільному ревматоїдному артриті. Основним віддзеркаленням розвитку дистрофічних змін залишається дефіцитний стан глікозаміногліканів (ГАГ), переважно за рахунок ГАГ₂ (хондроїтин-4-сульфати і дерматансульфати) і ГАГ₃ (дерматан- і кератансульфати). Виявлено гендерні відмінності, які свідчать про більшу інтенсивність обміну сполучної тканини у осіб жіночої статі.

Ключові слова: діти, підлітки, ювенільний ревматоїдний артрит, реактивний артрит, глікозаміноглікани, оксипролін, колагеназа.

Изменения биохимических показателей соединительной ткани у детей и подростков при воспалительных заболеваниях суставов Н.С.Шевченко, И.С.Лебев, Д.А.Кашкалда

У детей и подростков с воспалительными заболеваниями суставов изучены биохимические параметры обмена соединительной ткани. Установлено, что неотъемлемой особенностью состояния соединительной ткани при ревматоидном и реактивных артритах у детей и подростков являются метаболические изменения ее структур, сопровождающиеся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса, но с более выраженной патологической составляющей при ювенильном ревматоидном артриті. Основным отражением развития дистрофических изменений остается дефицитное состояние гликозаминогликанов (ГАГ), преимущественно за счет ГАГ₂ (хондроитин-4-сульфаты и дерматансульфаты) и ГАГ₃ (дерматан- и кератансульфаты). Обнаружены гендерные отличия, свидетельствующие о большей интенсивности обмена соединительной ткани у лиц женского пола.

Ключевые слова: дети, подростки, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, гликозаминогликаны, оксипролин, коллагеназа.

Changes of connective tissue biochemical indexes in children and adolescents with inflammatory diseases of joints N.S.Shevchenko, I.S.Lebec, D.A.Kashkalda

The biochemical parameters of connective tissue metabolism in children and adolescents with inflammatory diseases of joints have been studied. It has been shown that an essential feature of the state of connective tissue at rheumatoid and reactive arthritis in children and adolescents are metabolic changes of its structures, accompanied by a progressive loss of basic functionally important components of the extracellular matrix, but with a more pronounced pathological component at juvenile rheumatoid arthritis. The basic reflection of the development of dystrophic changes is the deficiency state of glycosaminoglycans (GAG), mainly due to GAG₂ (chondroitin-4-sulfates and dermatan sulfates) and GAG₃ (dermatan and keratan sulfates). Gender differences have been found, indicating a greater intensity of connective tissue metabolism in females.

Key words: children, adolescents, juvenile rheumatoid arthritis, reactive arthritis, glycosaminoglycans, hydroxyproline, collagenase.

Вступ

Останнім часом широко вивчається і обговорюється проблема змін, що відбуваються в сполучній тканині (СТ), і ролі якісного складу міжклітинного матриксу в біохімічних механізмах адаптації організму людини в умовах розвитку різних патологічних процесів (Гайко и др., 2013; Ким и др., 2005; Рекалов, Прыткова, 2012). Основна функція СТ – підтримка гомеостазу, тому її прогресуюча

дезорганізація і неспроможність адаптаційно-захисних механізмів є первинною основою розвитку ряду патологічних змін (дистрофічні процеси, фіброз). З іншого боку, самі захворювання досить часто є причиною зрушень в метаболізмі і розвитку функціональної недостатності СТ в цілому (Garnero et al., 2002; Rops et al., 2004).

Важливим поліфункціональним вмістом міжклітинної речовини СТ є кислі глікозаміноглікани (ГАГ), які в організмі людини представлені гіалуроновою кислотою, хондроїтинсульфатами і гепарансульфатами (Біохімія, 2003). Фракції ГАГ, що містяться в крові і сечі, відображають динаміку кількісного і якісного складу цих біополімерів в тканинах, у зв'язку з чим їх визначення має діагностичне значення і починає займати істотне місце в клінічній біохімії.

Виявлення порушень катаболізму волокнистих структур СТ, перш за все – колагену, має важливе клінічне значення, оскільки саме вони визначають розвиток фіброзу органів і тканин. Регулятором метаболізму колагену є тканинна колагеназа, яка в нормі синтезується клітинами СТ (фібробластами і макрофагами), знаходиться у вигляді чотирьох ізоформ і залежить від співвідношення в міжклітинному матриці її активаторів та інгібіторів. Серед активаторів особливу роль мають плазмін, калікреїн і катепсин В, що обумовлює її активацію при запальних процесах, особливо при аутоімунних захворюваннях (ревматоїдному артриті і системному червоному вовчаку) в результаті надмірного синтезу колагенази при імунній відповіді (Салугина, 2010; Marotte et al., 2009).

Найбільш істотні зміни у функціонуванні сполучнотканиного матриксу викликають ревматичні хвороби, що приводить до різних ускладнень разом з основним патологічним процесом. Серед ревматичних захворювань дитячого віку особливе місце займає ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) унаслідок вираженого впливу на економіку суспільства, здоров'я, якість життя хворих та їх сімей. Часто віддалений прогноз, ступінь інвалідизації цих пацієнтів пов'язані саме із збереженням функціонального стану опорно-рухової системи, м'язового компоненту, розвитком контрактур і артрозу уражених суглобів (Коваленко, Шуба, 2003; Костик и др., 2007; Рекалов 2012; Gabriel, 2001). В результаті впливу різноманітних механізмів запалення відбуваються ранні виражені порушення обміну структурних компонентів СТ, що клінічно виявляється хронічними прогресуючими змінами опорно-рухового апарату. З іншого боку, при ревматоїдному процесі компоненти деградації сполучнотканиних структур, що мають і антигенні властивості, можуть брати участь в підтримці і подальшому прогресуванні імунологічного запалення (Рекалов, Прыткова, 2012).

Найбільш частою поразкою суглобів в дитячому віці є реактивний артрит (РеА), який у більшості пацієнтів при адекватній терапії закінчується повним одужанням. За відсутності ефективних лікувальних заходів дане захворювання може приймати хронічну течію і також приводити до значної функціональної недостатності суглобів, супроводжуватися розвитком різних ускладнень (артроз, остеопенія), що погіршує його прогноз і визначає необхідність тривалого лікування, зокрема після досягнення 18-річного віку (Di Cesare et al., 1996).

Параметри структурних компонентів екстрацелюлярного матриксу можуть використовуватися як інтегральний показник, що характеризує стан метаболізму і функціонування сполучнотканиних утворень, ступінь їх деструкції і тривалість патологічного процесу, нашарування дистрофічних змін (Мохначева, 2012; Рекалов, Прыткова, 2012; Салугина, 2010; Marotte et al., 2009). Оскільки вміст біохімічних складових в міжклітинному матриці сполучної тканини при запальних захворюваннях суглобів у дітей освітлені недостатньо, метою дослідження було вивчення стану метаболізму сполучнотканиних структур у дітей і підлітків із суглобовою формою ЮРА і зтяжними формами РеА.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 89 пацієнтів 2–18 років зі встановленим діагнозом ЮРА (38 дітей, основна група) і пацієнти з РеА (51 хворий, група порівняння), зокрема 56 дівчаток і 33 хлопчика. Контрольну групу склали 25 здорових однолітків. У 23,07% пацієнтів тривалість хвороби склала до 12 міс., у 76,92% була більш 3-х років. Мінімальний ступінь активності захворювання на момент дослідження діагностований у 65,51% хворих, помірний – у 34,48%. У всіх хворих вивчена клінічна симптоматика з детальним обстеженням опорно-рухового апарату, яке включало огляд, пальпацію суглобів, оцінку їх функціональної здатності, виявлення запального процесу і визначення його ступеня, проведено рентгенологічне і ультразвукове дослідження суглобів.

Для оцінки обміну протеогліканів було вивчено кількість загальних ГАГ в сироватці крові та їх фракційний склад (хондроїтин-6-сульфати – ГАГ₁), хондроїтин-4-сульфати і дерматансульфати (ГАГ₂), високосульфатовані ГАГ – дерматан- і кератансульфати (ГАГ₃) (Штерн и др., 1982), загальних хондроїтинсульфатів (ХС) в сироватці крові, рівень уронових кислот (УК) в сечі (Горячковский, 2005; Морозенко и др., 2012). Про стан обміну колагену свідчив рівень екскреції оксипроліну (показник

розпаду колагену) в добовій сечі методом (Крель, Фурцева, 1968), а також колагенолітична активність крові (активність сумарних колагеназ з класу металопротеїназ) (Шараев и др., 1987).

Всі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм ліцензійної «Statistica» for Windows 6.0, «SPSS 16». Для оцінки вірогідності розходжень між групами використовували критерії Стьюдента (t), Вілкоксона–Манна–Уїтні (u) і кутового перетворення Фішера (φ).

Результати та обговорення

Вивчення біохімічних параметрів обміну СТ показало, що у дітей і підлітків із запальними захворюваннями суглобів мають місце глибокі порушення в метаболізмі протеогліканів і колагенових волокон (табл. 1).

Таблиця 1.
Показники сполучнотканинних структур у дітей із запальними захворюваннями суглобів

Групи	Основна		Порівняння		Контрольна	
	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m
Показники						
ГАГ загальні, од.	38	10,53±2,28	56	11,72±4,52	25	12,10±0,42
ГАГ ₁ , од.	38	6,76±0,97	56	5,90±0,08	25	5,85±0,45
ГАГ ₂ , од.	38	2,13±0,65 ¹⁾	56	2,55±1,04 ¹⁾	25	3,90±0,40
ГАГ ₃ , од.	38	1,63±0,23 ¹⁾	56	3,35±1,40	25	2,80±0,40
ХС загальні, г/л	38	0,12±0,06	56	0,13±0,10	25	0,09± 0,01
УК, мг/доб.	38	3,65±0,91 ¹⁾	56	3,90±1,90	25	4,50±1,00
Оксипролін, мг/доб.	38	37,0±1,38 ¹⁾	56	46,66±14,15 ¹⁾	25	27,30±1,50
Колагеназа, мкмоль/л/год	18	13,45±0,62 ¹⁾	31	10,12±0,11	25	8,26±0,70

Примітка: ¹⁾ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю.

Зміни в структурному складі ГАГ характеризувалися зниженням їх загальної кількості за рахунок ГАГ₂ і ГАГ₃ як в основній групі хворих, так і в групі порівняння ($p < 0,001$). При цьому ступінь дефіциту ГАГ₂ і ГАГ₃ при ЮРА був достовірно вищий, ніж при РеА ($p < 0,001$). Слід зазначити, що недостатність протеогліканів у хворих на ЮРА залежала від активності патологічного процесу ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2.
Показники обміну сполучної тканини у хворих на ЮРА з урахуванням ступеня активності захворювання

Групи	Підлітки з різним ступенем активності захворювання						Всі хворі		Контрольна група	
	I ступінь		II ступінь		III ступінь					
	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m
ГАГ загальні, од.	14	8,85±0,21	12	9,72±1,83	12	11,03±0,85	38	10,53±2,28	25	12,10±0,42
ГАГ ₁ , од.	14	5,75±0,07	12	6,66±0,36	12	6,44±0,87	38	6,76±0,97	25	5,85±0,45
ГАГ ₂ , од.	14	2,53±0,76	12	1,80±0,91	12	1,55±0,06 ²⁾	38	2,13±0,65	25	3,90±0,40
ГАГ ₃ , од.	14	1,83±0,56	12	1,51±0,49	12	1,35±0,06 ²⁾	38	1,63±0,23	25	2,80±0,40
ХС загальні, г/л	14	0,07±0,03	12	0,11±0,03	12	0,12±0,04	38	0,12±0,06	25	0,09± 0,01
УК, мг/доб.	14	3,85±2,19	12	3,03±1,45	12	4,02±0,24 ³⁾	38	3,65±0,91 ¹⁾	25	4,50±1,00
Оксипролін, мг/доб.	14	43,0±2,68	12	54,32±3,47	12	55,69±1,12 ²⁾	38	37,0±1,38 ¹⁾	25	27,30±1,50

Примітка: ¹⁾ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю; ²⁾ – $p < 0,001$ в порівнянні з I ступенем активності запального процесу; ³⁾ – $p < 0,001$ в порівнянні з II ступенем активності запального процесу.

При аналізі змін сполучнотканинного матриксу залежно від рентгенологічної стадії патологічного процесу встановлено, що діти з ЮРА з II рентгенологічною стадією хвороби мали більш виражені

зміни в обміні протеогліканів, а саме: зменшення загальних ГАГ ($9,25 \pm 0,77$ од. проти $13,05 \pm 0,07$ од.; $p_t < 0,001$), ГАГ₂ ($1,80 \pm 0,42$ од. проти $2,75 \pm 0,06$ од.; $p_t < 0,05$) і ГАГ₃ ($1,10 \pm 0,56$ од.; $p_t < 0,01$). Слід зазначити, що показник вмісту як загальних ГАГ, так і їх фракцій достовірно не змінювався у хворих з РеА, що, імовірно, свідчить про вищий ступінь пошкодження ланки протеогліканів СТ при ревматоїдному артриті і відображає ризик розвитку дистрофічних змін тканин і велику вірогідність виникнення ускладнень при цьому захворюванні вже в дитячому віці. Віддзеркаленням дисбалансу ГАГ крові були зміни їх екскреції з добовою сечею. Вміст ГАГ був достовірно вище у хворих в порівнянні зі здоровими однолітками ($p_t < 0,001$). Слід зазначити, що у хворих з ЮРА рівень УК в сечі збільшувався залежно від ступеня запального процесу ($p_t < 0,001$).

Порушення обміну колагену при запальних захворюваннях суглобів у дітей виявлялося змінами колагенолітичної активності крові. Встановлено, що при ЮРА вона була значно вища, ніж при РеА ($p_u < 0,05$). Аналіз отриманих даних при різних варіантах захворювання визначив тенденцію до підвищення активності ферменту у хворих з моноартритом, порівняно з олігоартритом (на 26,5%; $p_u < 0,09$). При цьому слід зазначити, що при моноартриті активність ферменту збільшена у 73,3% хворих, а при олігоартриті – у 45,4% ($p_\phi < 0,01$). Виявлено також двократне збільшення колагенази саме на початкових етапах захворювання у цих пацієнтів в порівнянні з групою здорових ($p_u < 0,05$). На нашу думку, це обумовлено медикаментозною терапією, яку хворі отримують надалі, що дозволяє вважати ступінь активації колагенази одним з показників достатньої ефективності терапії. Зміни колагенолітичної активності крові супроводжувались відхиленнями у вмісті продуктів метаболізму колагену в добовій сечі (екскреція оксипроліну). Його рівень у хворих з патологією суглобів був достовірно вищий, ніж у здорових однолітків ($p_t < 0,01$), а у пацієнтів з ЮРА підвищувався при більш вираженому ступені активності запального процесу ($p_t < 0,001$).

При вивченні гендерних відмінностей виявлено значне зменшення вмісту загальних ГАГ та їх першої фракції, а також екскреції УК у хлопчиків. У дівчаток спостерігалось чітке підвищення загальних хондроїтинсульфатів, в 1,5 рази була вище колагенолітична активність, ніж у хлопчиків (медіана 20,1 і 13,8 відповідно; $p_u < 0,01$), що може свідчити про більшу інтенсивність метаболізму СТ у осіб жіночої статі.

Виявлена пряма кореляційна залежність середнього ступеня ($r=0,63$; $p < 0,05$) між параметрами екскреції оксипроліну і загальних ГАГ, що свідчить про поєднану зміну метаболізму як міжклітинної речовини, так і волокнистих структур матриксу СТ при запальних поразках суглобів.

Висновки

Отримані нами дані дозволяють вважати, що невід'ємною особливістю стану сполучної тканини не тільки при ревматоїдному, але і при реактивних артритах у дітей і підлітків є метаболічні зміни її структур, що супроводжуються прогресуючою втратою основних функціонально значущих компонентів екстрацелюлярного матриксу, але з більш вираженою патологічною складовою при ЮРА. Встановлено, що основним віддзеркаленням розвитку дистрофічних змін залишається дефіцитний стан ГАГ, переважно за рахунок другої і третьої фракцій.

Виявлені закономірності можуть сприяти кращому розумінню патогенетичних механізмів розвитку ускладнень при даних захворюваннях (артроз, контрактури, атрофія), розробці як діагностичних, так і лікувальних заходів, своєчасній цільовій профілактиці у хворих з цією важкою патологією. Можливо, вже в цій віковій категорії хворих однією з ланок терапії супроводу повинне стати більш раннє призначення засобів, що містять хондроїтинсульфати, остеотропні й міотрофічні препарати.

Список літератури

- Биохимия: учеб. для вузов / Под ред. Е.С.Северина. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 779с. /Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov / Pod red. Ye.S.Severina. – Moskva: GEOTAR-MED, 2003. – 779s./
- Гайко Г.В., Магомедов А.М., Калашников А.В. и др. Биохимические изменения в суставной хрящевой ткани у больных с различным течением идиопатического и диспластического коксартроза // Травма. – 2013. – Т.14, №2. – С. 12–16. /Gayko G.V., Magomedov A.M., Kalashnikov A.V. i dr. Biokhimicheskiye izmeneniya v sustavnoy khryashevoy tkani u bol'nykh s razlichnym techeniyem idiopaticheskogo i displasticheskogo koksartroza // Travma. – 2013. – Т.14, №2. – С. 12–16./
- Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 607с. /Goryachkovskiy A.M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike. – Odessa: Ekologiya, 2005. – 607s./
- Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Асламова С.А. и др. Активность реакций перекисного окисления липидов и содержание гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом первого типа с диабетической

- нефропатией // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – №3. – С. 83–86. /Kim L.B., Kulikov V.Yu., Aslamova S.A. i dr. Aktivnost' reaktsiy perekisnogo oksileniya lipidov i soderzhaniye glikozaminoglikanov u bol'nykh sakharnym diabetom pervogo tipa s diabeticheskoy nefropatiyey // Byull. SO RAMN. – 2005. – №3. – С. 83–86./
- Коваленко В.М., Шуба І.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення // Український ревматологічний журнал. – 2003. – Т.13, вип.3. – С. 3–8. /Kovalenko V.M., Shuba I.M. Revmatychni khvoroby suglobiv: medyko-sotsial'ni problemy v Ukraini ta shlyakhy yikh vyrishennya // Ukrayins'kyu revmatologichnyy zhurnal. – 2003. – Т.13, вып.3. – С. 3–8./
- Костик М.М., Воронцов І.М., Ларионова В.І. Оценка костного метаболизма у детей с хроническими артритами // Научно-практическая ревматология. – 2007. – №3. – С. 90–94. /Kostik M.M., Vorontsov I.M., Larionova V.I. Otsenka kostnogo metabolizma u detey s khronicheskimi artritami // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2007. – №3. – С. 90–94./
- Крель А.А., Фурцева Л.Н. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике // Вопросы мед. химии. – 1968. – Т.14, №6. – С.635. /Krel A.A., Furtseva I.N. Metody opredeleniya oksiprolina v biologicheskikh zhidkostyakh i ikh primeneniye v klinicheskoy praktike // Voprosy med. khimii. – 1968. – Т.14, №6. – С.635./
- Морозенко Д.В., Левченко В.І., Тимошенко О.П. Биохимические показатели состояния соединительной ткани в диагностике болезней: методические рекомендации. – Белая Церковь, 2012. – 42с. /Morozenko D.V., Levchenko V.I., Timoshenko O.P. Biokhimicheskiye pokazateli sostoyaniya soyedinitel'noy tkani v diagnostike bolezney: metodicheskkiye rekomndatsii. – Belaya Tserkov, 2012. – 42s./
- Мохначева С.Б. Выявление синдрома дисплазии соединительной ткани при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава // Современные наукоёмкие технологии. – 2012. – №8. – С. 32–33. /Mokhnacheva S.B. Vyyavleniye sindroma displazii soyedinitel'noy tkani pri zabolevaniyakh visochno-nizhnechelyustnogo sustava // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2012. – №8. – С. 32–33./
- Рекалов Д.Г. Ранний ревматоидный артрит: клинико-диагностические маркеры и суставная деструкция // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 119–121. /Rekalov D.G. Ranni revmatoidnyy artrit: kliniko-diagnosticheskiye markery i sustavnaya destruktziya // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. – 2012. – №3. – С. 119–121./
- Рекалов Д.Г., Прыткова А.В. Нарушение метаболизма соединительнотканых структур в дебюте ревматоидного артрита // Патология. – 2012. – №1. – С. 64–67. /Rekalov D.G., Prytkova A.V. Narusheniye metabolizma soyedinitel'notkannykh struktur v debyute revmatoidnogo artrita // Patologiya. – 2012. – №1. – С. 64–67./
- Салугина С.О. Нозологическая диагностика ювенильного артрита на разных этапах наблюдения // Современная ревматология. – 2010. – №3. – С. 22–27. /Salugina S.O. Nozologicheskaya diagnostika yuvenil'nogo artrita na raznykh etapakh nablyudeniya // Sovremennaya revmatologiya. – 2010. – №3. – С. 22–27./
- Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зворыгина Н.Г. и др. Определение коллагенолитической активности плазмы крови // Лаб. дело. – 1987. – №1. – С. 60–62. /Sharayev P.N., Pishkov V.N., Zvorygina N.G. i dr. Opredeleniye kollagenoliticheskoy aktivnosti plazmy krovi // Lab. delo. – 1987. – №1. – С. 60–62./
- Штерн М.П., Тимошенко О.П., Леонтьева Ф.С., Ключева Г.Ф. Способ определения гликозаминогликанов в сыворотке крови. А.с. 960626 СССР, М. Кл 3.G 0,1 №33148. СССР. №2998857128 – 13. Заявл. 23.10.80. Опубл. 23.09.82. Бюл. №35. 2с. /Shtern M.P., Timoshenko O.P., Leontyeva F.S., Klyueva G.F. Sposob opredeleniya glikozaminoglikanov v syvorotke krovi. A.s. 960626 SSSR, M. Kl 3.G 0,1 № 33148. SSSR. – №2998857128 – 13; Zayavl. 23.10.80. Opubl. 23.09.82. Byul. №35. 2s./
- Di Cesare P.E., Carlson C.S., Stolerman E.S. et al. Increased degradation and altered tissue distribution of cartilage oligomeric matrix protein in human rheumatoid and osteoarthritic cartilage // J. Orthop. Res. – 1996. – Vol.14, №6. – P. 946–955.
- Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. – 2001. – №27. – P. 269–281.
- Garnero P., Gineyts E., Christgau S. et al. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosylpyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2002. – №46. – P. 21–30.
- Marotte H., Gineyts E., Miossec P. et al. Effects of infliximab therapy on biological markers of synovium activity and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – №68. – P. 1197–2000.
- Rops A.L., Van der Vlag I., Lensen I.F. et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation // Kidney Int. – 2004. – Vol.65, no.3. – P. 768–785.

Представлено: Л.А.Страшок / Presented by: L.A.Strashok
Рецензент: Ю.Г.Кот / Reviewer: Yu.G.Kot
Подано до редакції / Received: 10.02.2016