

Е.А. ЖДАНОВИЧ¹, Е.Г. ФУРМАН¹, д.м.н., профессор, М.Э. БРОННИКОВА², С.А. КАЛЕНОВА²

¹ Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

² Детская клиническая больница № 13, Пермь

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Цель исследования: сравнить перинатальные факторы, клиничко-анамнестические данные и уровни противовоспалительного ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (ММР3) у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и без такового для уточнения их роли в патогенезе легочного повреждения в период с 3 по 6 недели жизни.

Пациенты и методы: нами были обследованы 15 недоношенных детей с РДС (1 группа) и 10 преждевременно рожденных детей без РДС (2 группа) в аналогичный период жизни.

Результаты: Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 составила 60% детей в 1 группе, против 20% – во 2 группе ($p = 0,048$). Доля детей с пониженными значениями ММР3 составила 47 и 27% соответственно ($p = 0,17$). Доли повышенных значений ИЛ-10 и ММР3 в этих двух группах были сравнимы (27 и 20% для ИЛ-10) и (13 и 10% для ММР3), достоверности не было. Дети с повышенным уровнем ИЛ-10 в сочетании со снижением ММР3 имели в анамнезе частые ОРВИ, осложненные обструктивным бронхитом и пневмонией на 1 году жизни.

Заключение: Недоношенные с РДС характеризуются пониженными уровнями ИЛ-10 и ММР3 по сравнению с данными биомаркерами у недоношенных без РДС.

Ключевые слова: РДС, интерлейкин-10, ММР3, недоношенные дети.

E.A. ZHDANOVICH¹, E.G. FURMAN¹, MD, Prof., M.E. BRONNIKOVA², S.A. KALENOVA²

¹ Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, Russia's Ministry of Health

² Children's Clinical Hospital No. 13, Perm

CLINICO-ANAMNESTIC AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Purpose of the study: compare perinatal factors, clinical-anamnesitic data and the levels of anti-inflammatory IL-10 and indirect marker of fibrosis - metalloproteinase 3 (MMP3) in preterm infants with and without respiratory distress syndrome (RDS) to clarify their role in the pathogenesis of lung injury during the period from 3 to 6 weeks of life.

Patients and methods: 15 premature infants with RDS (group 1) and 10 premature infants without RDS (group 2) were examined in the same period of life.

Results: The proportion of children with reduced IL-10 was 60% in group 1 compared to 20% in group 2 ($p = 0.048$). The proportions of children with reduced MMP3 were 47 and 27%, respectively ($p = 0.17$). The proportions of elevated IL-10 and MMP3 values were comparable in the two groups (27 and 20% for IL-10 and 13 and 10% for MMP3), the data was unreliable. Children with elevated IL-10 in combination with decreased MMP3 had a history of frequent ARVI complicated by obstructive bronchitis and pneumonia in the first year of life.

Conclusion: Premature infants with RDS are characterized by reduced levels of IL-10 and MMP3 compared with the same biomarkers for premature infants without RDS.

Keywords: RDS, interleukin-10, MMP3, premature infants.

Более 10% детей по всему миру рождаются преждевременно, что является серьезной медико-социальной проблемой и влияет на качество жизни семьи. Каждый год от осложнений, связанных с преждевременными родами, умирает более 1 млн в мире [1]. Недоношенность является основной причиной смертности среди новорожденных и в настоящее время составляет вторую по распространенности, после пневмонии, причину смертности среди детей в возрасте до пяти лет, а также является главной причиной смертности младенцев в течение критически важного первого месяца жизни

[2]. Согласно данным Blencowe и соавт. от 2012 г., в большинстве стран, по которым доступна статистика, наблюдается рост недоношенности [3].

Известно, что реализация летального исхода недоношенных связана с респираторными нарушениями, так как именно дыхательная система с момента рождения ребенка переходит в другие условия функционирования. Острая дыхательная недостаточность у преждевременно рожденных чаще всего связана с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и/или развитием неонатальной пневмонии [4].

Среди причин, приводящих к развитию РДС, большое значение отводится инфекционному процессу, часто у недоношенных протекающему внутриутробно, также имеет значение преморбидный фон, в том числе генетическая составляющая [5].

Клинические стадии РДС совпадают с тремя патологическими этапами: экссудативным, пролиферативным и фиброзным. Нейтрофилы играют преобладающую роль в стадии экссудации. В дополнение к притоку воспалительных клеток и медиаторов микротромбы сосудистой сети способствуют дальнейшему острому легочному повреждению и изменению тонуса легочных сосудов. Также легочное повреждение зависит от инактивации сурфактанта в результате присутствия фибрина и протеиназ в альвеолярном пространстве. Микротромбозы сосудистой сети легких вместе с многочисленными вазоактивными медиаторами из воспалительных клеток и активированного эндотелия способствуют повышению легочного сосудистого сопротивления, что обеспечивает вентиляционно-перфузионные аномалии, характерные для РДС. Степень повреждения эпителия, способность к уменьшению отека, наряду с обратимостью легочной гипертензии, являются важными предикторами исхода в РДС.

Пролиферативная стадия (1–3 недели) характеризуется попыткой восстановления нарушенного альвеолярно-капиллярного барьера. Механизм этого «ремонта» требует не только тесной координации многочисленных факторов роста, но и наличия целостной базальной мембраны, чтобы обеспечить платформу для адгезии и миграции клеток.

Кроме того, способность легкого восстанавливаться зависит также от наличия функционального эпителия, сохранившегося в результате воспаления и повреждения в экссудативной стадии. Чтобы ограничить степень повреждения в течение первых 2 стадий активируются и противовоспалительные процессы, поэтому противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (ИЛ-10) и липидные медиаторы, играют важную роль в уменьшении легочного повреждения [7, 8]. Основными эффектами ИЛ-10 являются ингибирование антигена презентации и, следовательно, активации Т-клеток, предотвращение производства ИЛ-2 и интерферона-гамма (Th1), а также ИЛ-4 и ИЛ-5 (Th2). ИЛ-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, и в то же время увеличивает образование антагониста рецептора ИЛ-1 [9].

Острая дыхательная недостаточность у преждевременно рожденных чаще всего связана с респираторным дистресс-синдромом и/или развитием неонатальной пневмонии

Если же воспаление и действие повреждающих факторов сохраняются, то РДС прогрессирует до фиброзной стадии. Эта стадия может наблюдаться уже с 7 дня после начала заболевания, хотя более явной становится после нескольких недель от момента рождения. Гистологически

альвеолярное пространство наполняется мезенхимальными клетками и легочная ткань замещается соединительной. Кроме того, сосудистые изменения в фиброзной стадии могут привести к утолщению стенки сосудов легких и даже облитерации мелких капилляров. Эти изменения значительно уменьшают доступную площадь поверхности для газообмена и приводят к неразрешимой дыхательной недостаточности и хроническому заболеванию легких.

Среди причин, приводящих к развитию РДС, большое значение отводится инфекционному процессу, часто у недоношенных протекающему внутриутробно, также имеет значение преморбидный фон, в том числе генетическая составляющая

В патогенезе РДС участвуют многочисленные медиаторы воспаления, наиболее важные из них – TNF, интерлейкины и матриксные металлопротеиназы (MMPs) [9, 10, 11]. Идентификация этих биомаркеров может потенциально определять тяжесть РДС. Эффекты и результат взаимодействия медиаторов, регуляторных молекул и воспалительных клеток, участвующих в РДС, в конечном итоге должны привести к балансу между про- и противовоспалительными и проотечными и противоотечными факторами [7].

Механический каркас легкого образован легочным интерстицием, в то время как базальная мембрана поддерживает альвеолярные эпителиальные клетки и частично определяет сопротивление диффузионного барьера. Разнообразием структур и компонентов соединительной ткани объясняется и большое количество в семействе металлопротеиназ (MMPs), обеспечивающих протеолиз всех структур соединительной ткани. Большинство MMPs не выявлены в здоровых тканях, их синтез резко увеличивается при воспалении или ремоделировании тканей. Синтез MMPs может активироваться за счет стимулов от цитокинов и контактов клетка-клетка. И наоборот, такие цитокины, как интерферон-гамма и интерлейкины (ИЛ-4 и ИЛ-10), могут подавлять синтез MMPs [10].

MMP3, называемая стромелизин-1, внеклеточно секретуруется в легких эпителиальными клетками, альвеолярными макрофагами, а также фибробластами [11]. Участвует в деградации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как фибрин, фибриноген, фибронектин, эластин, ламинин, коллагены (III, IV, V, IX типов), протеогликаны, а также ингибиторов протеаз, и принимает участие в протеолитической активации других MMPs, таких как MMP1, -8 и -9 [12].

Контакты клетка-клетка также подвержены влиянию MMP3 путем расщепления E-кадгерина – белка, расположенного на стыках между эпителиальными клетками и важного для поддержания целостности альвеолярно-капиллярного барьера [13].

Деградация межклеточного матрикса важна для реализации многих физиологических процессов: морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции и др.

Нарушение регулируемой деградации межклеточного матрикса может приводить к развитию многих патологических состояний [14].

Таким образом, так как коллаген IV типа, являющийся основной базальной мембран, подвержен влиянию MMP3, то при повышении значений этого медиатора в тканях легкого будет возможно дальнейшее повреждение базальных мембран, альвеолярно-капиллярного барьера в целом и усиление ремоделирования легких. В то же время ИЛ-10 как контровоспалительный медиатор служит маркером ограничения действующего повреждения. Поэтому нам стало интересно сравнить значения этих маркеров у недоношенных с РДС в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни, когда компенсаторные возможности организма уже могут реализоваться.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить перинатальные факторы, клиничко-анамнестические данные и уровни противовоспалительного ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (MMP3) у недоношенных детей с РДС и без такового для уточнения их роли в патогенезе легочного повреждения в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и методы

Дизайн работы был основан на проведении одномерного поперечного исследования в двух группах обследуемых: 15 недоношенных детей с РДС легкой и средней тяжести возрасте от 15 до 40 дней жизни (1 группа) и у 10 преждевременно рожденных детей без РДС (2 группа) в аналогичный период.

Средний срок гестации детей 1 группы составил $32 \pm 1,8$ нед., масса тела при рождении – 1736 ± 353 г, мальчики составили 67%, а девочки – 33%. Для детей 2 группы гестационный срок на момент рождения составил $34,9 \pm 0,9$ нед., а масса – 2237 ± 286 г, из них мальчиков 60%, а девочек – 40%.

Большинство MMPs не выявлены в здоровых тканях, их синтез резко увеличивается при воспалении или ремоделировании тканей. Синтез MMPs может активироваться за счет стимулов от цитокинов и контактов клетка-клетка

Условия проведения: исследование проводилось в январе-феврале 2015 г. на базе отделений недоношенных и патологии новорожденных ГБУЗ ПК «ДКБ №13». Согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, всем родителям было предоставлено и ими подписано информированное согласие на обследование ребенка.

Критерии исключения: преждевременно родившиеся дети с грубыми пороками развития сердечно-сосудистой

системы и трахеобронхиального дерева, РДС тяжелой степени тяжести.

Основной исход исследования: В ходе обследования пациентов были заполнены анкеты со слов родителей, проанализированы истории болезни, изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания. Проведен физикальный осмотр детей, собрана кровь в вакуумные пробирки в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни. Определены уровни ИЛ-10 в плазме и сывороточного биомаркера MMP3, что составило отдельный комплекс обследования.

Наличие хронических инфекций (хронический гепатит В и С, уреоплазмоз, кандидоз, ВПГ, ЦМВ, хламидиоз) у 60% женщин 1 группы и 30% 2 группы, вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркомания) и низкого уровня образования у 20 и 0% – соответственно, позволяет причислить вышеназванное к факторам риска развития РДС

Уровень ИЛ-10 определяли методом ИФА (иммуноферментного анализа) с помощью тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Для количественного определения уровня MMP3 использовался диагностический набор «Human MMP3 ELISA» (Invitrogen Corporation, USA, California).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10 и была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверка параметров на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В случаях ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 25–75% квартиля; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2), Мак-Немара (McNemar). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети 1 группы имели респираторную поддержку после рождения: 13% детей – ИВЛ с интубацией от 1 до 3 суток, 87% – NSPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure) от 1–10 суток. 73% детей получили эндотрахеально сурфактант (куросурф в дозе 240–360 мг).

В 100% случаев дети с РДС ($n = 15$) имели перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) средней и тяжелой степени тяжести, из них 80% детей с синдром угнетения, 20% – с внутрижелудочковыми кро-

Таблица 1. Результаты обследования недоношенных детей

	Недоношенные с РДС	Недоношенные без РДС	Медианный тест для независимых групп/ χ^2 McNemar (для долей)
Гестационный возраст, М ± s, Ме [25;75], недели	31,9 ± 1,8 32 [31; 33,5]	34,9 ± 0,9 35 [34; 35]	p = 0,002*
Масса при рождении, М ± s, Ме [25;75], граммы	1683 ± 353 1736 [1450; 2000]	2325 ± 286 2237 [2160; 2365]	p = 0,001*
Среднее значение шкалы Апгар на 1 мин, М ± s	6,2 ± 1,0	7,3 ± 0,7	0,01*
Среднее значение шкалы Апгар на 5 мин, М ± s	7,7 ± 0,7	7,9 ± 0,6	0,63
Среднее значение шкалы Сильвермана на 1 мин, М ± s, %	4,6 ± 0,8	не определялось	
Доля детей, имевших ПЭП 2–3 степени, %	100	80	0,07
Доля детей, имевших ЗВУР (задержку внутриутробного развития) 1–3 степени, %	100	30	0,0001*
Доля детей, имевших ВУИ, %	60	20	0,048*
Доля детей, имевших гипербилирубинемия, %	33	80	0,02*

* p < 0,05

воизлияниями 1-й степени. Анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии, отмечалась у 13% детей (n = 2). У 60% детей регистрировалась внутриутробная инфекция (ВУИ) с поражением разных систем органов (кардиты, гепатиты, пневмонии), среди возбудителей были выявлены уреоплазмы, хламидии, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ). Диагноз внутриутробной пневмонии имели 20% (n = 3) из преждевременно родившихся детей. У всех детей этой группы на рентгенограмме органов грудной клетки имелись признаки РДС (наличие дисковидных ателектазов, участков вздутия). У 2 детей (13%) имелись признаки легочной гипертензии (среднее давление в ЛА составило 31 мм рт. ст.).

Таким образом, в подтверждение литературных данных из *таблицы 1* видно, что чем меньше срок гестации и масса тела при рождении, тем чаще возникают дыхательные расстройства.

При анализе историй болезни обращал на себя внимание осложненный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) у 93% женщин с преждевременными родами в 1 группе и у 78% – во 2 группе, детально *рисунок 1*.

Кроме того, наличие хронических инфекций (хронический гепатит В и С, уреоплазмоз, кандидоз, ВПГ, ЦМВ, хламидиоз) у 60% женщин 1 группы и 30% 2 группы, вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркомания) и низкого уровня образования у 20 и 0% - соответственно, позволяет причислить вышеназванное к факторам риска развития РДС.

Результаты количественного определения концентраций в плазме крови ИЛ-10 и ММР3 представлены в *таблице 2*.

Достоверных различий по медианному тесту среди 2 независимых групп для вышеперечисленных биомаркеров мы не получили (*табл. 2*).

В то же время анализ полученных результатов указывает на то, что у детей с РДС преобладали пониженные значения ИЛ-10 и ММР3 (*рис. 2*). За пониженное принималось значение менее 25 перцентилей в группе недоношенных без РДС. Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 составила 60% детей в 1 группе, против 20% во 2 группе (p = 0,048). Доля детей с пониженными значениями ММР3 составила 47 и 27% соответственно, (p = 0,17). Доля повышенных значений ИЛ-10 и ММР3 в этих двух группах были сравнимы (27 и 20% для ИЛ-10) и (13 и 10% для ММР3), достоверности не было.

Cunpane G. и соавт. в своей работе описывают, что при артритах пониженная активность ММР3 в сыворотке крови создает опасность формирования избыточных пролиферативных процессов с развитием стойких фиброзных деформаций и контрактур [14].

Рисунок 1. Акушерско-гинекологический анамнез матерей недоношенных детей с РДС и без респираторных нарушений

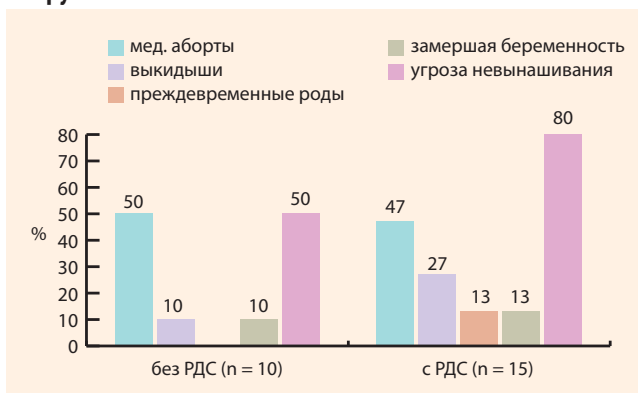
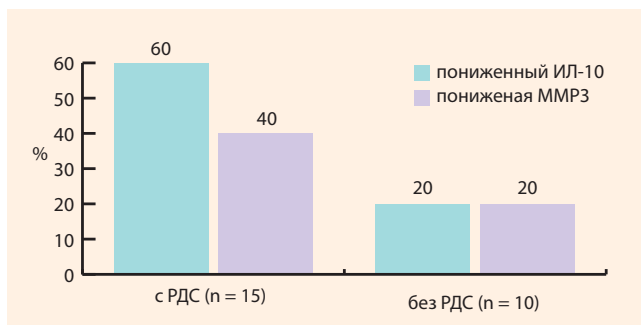


Таблица 2. Показатели ИЛ-10 и MMP3 у детей с РДС и группы сравнения (M ± s, Me [25; 75])

Показатель	1 группа (n = 15)	2 группа (n = 10)	Медианный тест среди 2 независимых групп (U-тест)
MMP3 нг/мл	2,9 ± 1,6 2,6 [1,5; 3,6]	3,3 ± 1,6 3,3 [2,0; 4,7]	p = 0,3
ИЛ-10 пг/мл	10,8 ± 12,6 6,0 [1,9; 16,4]	12,3 ± 5,1 12,3 [8,8; 15,2]	p = 0,1

Рисунок 2. Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 и MMP3 у детей с РДС и без респираторных нарушений



При дальнейшем изучении катамнеза мы выявили, что дети с повышенным значением ИЛ-10 (более 20пг/мл) в сочетании с пониженным значением MMP3 длительно получали ИКС (ингаляционные кортикостероиды) и чаще развивали пневмонии и/или обструктивные бронхиты на первом году жизни по сравнению с детьми без РДС. Дети 2 группы не имели такого сочетания данных маркеров. За повышенное значение принимали более 75 перцентилей в группе недоношенных без РДС.

В целом в группе детей с РДС была установлена корреляция по Спирмену ($r = -0,6, p < 0,05$) между сроком

гестации (а также массой тела при рождении) и длительностью пребывания на NSPAP в виде обратной связи, также между значением массы при рождении и дозой курсорфа ($r = -0,6, p < 0,05$). Таким образом, чем ниже значение массы при рождении и срока гестации, тем длительнее респираторная поддержка и больше доза введенного курсорфа. Интересна полученная обратная

Чем ниже значение массы при рождении и срока гестации, тем длительнее респираторная поддержка и больше доза введенного курсорфа

связь между уровнем ИЛ-10 и массой при рождении ($r = -0,6, p < 0,05$). Это говорит о том, что чем ниже масса при рождении, тем выше уровень ИЛ-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлен комплекс анамнестических особенностей у недоношенных с РДС: меньший срок гестации и масса тела при рождении, большая распространенность ЗВУР и ВУИ. Причем доля детей с РДС, имевших ЗВУР, составила 100% к 30% без РДС – это важно, так как увеличение количества и суммарного объема альвеол находится в прямой зависимости от роста и тем самым от объема грудной клетки. У 80% матерей отмечалась угроза невынашивания.

Уровень биомаркеров в исследованных группах указывает на неоднородность распределения этих показателей с тенденцией к большому разбросу у детей с РДС. У этих детей превалирует доля пониженных результатов ИЛ-10 и MMP3 по сравнению с показателями данных биомаркеров у недоношенных без РДС. При этом дети с более неблагоприятным исходом РДС (длительное использование ИКС, наличие пневмоний и обструктивных бронхитов на 1 году жизни) имели повышенное значение ИЛ-10 в сочетании с пониженным MMP3.



ЛИТЕРАТУРА

1. Роденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения, 2012. 112 с.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379: 2151-61.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012, 379: 2162-2172.
4. Панченко А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Автореф. на соис. учен. степ. докт. мед. наук. Иркутск. 2015. 48 с.
5. Matthay MA, Ware LB and Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2731-2740.
6. Grommes J and Soehnlein O. Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. *Mol Med*, 2011, 17(3-4): 293-307.
7. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 147-63.
8. Kimura D, Saravia J, Rovnaghi CR, Meduri GU, Schwingshackl A, Cormier SA et al. Plasma Biomarker Analysis in Pediatric ARDS: Generating Future Framework from a Pilot Randomized Control Trial of ethylprednisolone: A Framework for Identifying Plasma Biomarkers Related to Clinical Outcomes in Pediatric ARDS. *Front. Pediatr*, 2016, 4(31): 1-8.
9. Rozycski HJ, Zhao W. Interleukins for the Paediatric Pulmonologist. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2014, 15: 56-68.
10. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax*, 2006, 61: 259-266.
11. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, Young SK, Robertson J, Briones N et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2011, 179: 1733-1745.
12. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J*, 2011, 38: 959-970.
13. Puntorieri V. Surfactant and Matrix Metalloproteinase 3 in the Pathogenesis of Acute Lung Injury. Electronic Thesis and Dissertation Repository, 2015, 2661 p.
14. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*, 2010, 5: 18-24.
15. Cunnane G. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 1999, 38: 34-42.