

Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом

Т.А. Раскина, М.В. Летаева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Представлены результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом (РА). Повышение показателей маркеров костного формирования свидетельствует о высокой скорости костного обмена и высоких темпах потери костной массы у больных РА, определяющих развитие остеопороза.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; остеокальцин; костная щелочная фосфатаза.

Контакты: Марина Васильевна Летаева letaeva@yandex.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Летаева МВ. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2013;(4):18–22.

Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis

T.A. Raskina, M.V. Letaeva

Kemerovo State Medical Academy

The paper presents the results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis (RA). The higher values of bone formation markers suggest that RA patients have increased bone metabolism rates and high bone mass rates, which determine the development of osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; osteocalcin; bone alkaline phosphatase.

Contact: Marina Vasilyevna Letaeva letaeva@yandex.ru

For reference: Raskina TA, Letaeva MV. Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):18–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2433>

Остеопороз (ОП) в России, как и во всем мире, является важнейшей проблемой здравоохранения, поскольку частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. Особый интерес исследователей вызывает вторичный ОП — осложнение многих заболеваний, особенно ревматических. Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель тяжести заболевания и активности воспаления [1].

ОП при ревматоидном артрите (РА) встречается во всех возрастных группах, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Доказано, что минеральная плотность кости (МПК) у больных РА достоверно отличается от МПК у здоровых. В крупных проспективных когортных исследованиях, метаанализах и систематических обзорах, в которых оценивали влияние различных заболеваний на риск развития остеопоротических переломов, установлено, что РА и терапия глюкокортикоидами (ГК) относятся к основным факторам риска возникновения ОП и переломов [2].

Особого внимания заслуживает изучение общих патогенетических механизмов развития ОП и РА. В возникновении ОП при РА, помимо общих факторов риска (воз-

раст, пол, генетическая предрасположенность и др.), особое значение приобретают факторы, ассоциированные с самим заболеванием [3].

Метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами (ОБ) и разрушением (резорбцией) старой кости остеокластами (ОК). Эти процессы тесно связаны между собой по времени и локализации, что определяет понятие единицы ремоделирования кости. ОБ не только играют центральную роль в остеогенезе, синтезируя белки матрицы, но и регулируют созревание ОК [4, 5]. Вещества, выделяемые костными клетками, или компоненты матрикса, определяются в сыворотке крови и рассматриваются в качестве биохимических маркеров костного метаболизма. Биохимические маркеры костеобразования включают в себя прямые и косвенные продукты активности ОБ, отражающие различные их функции. Все маркеры формирования кости измеряются в сыворотке крови [6, 7].

В настоящее время наиболее адекватным маркером костеобразования является костная щелочная фосфатаза (КЩФ) [7–9]. Предполагают, что КЩФ участвует в формировании и минерализации остеоида костного матрикса и что ее действие осуществляется при участии кальцитриола [10–12].

Остеокальцин (ОКЦ) — неколлагеновый белок небольших размеров, специфичный для костной ткани и

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Возраст, годы:		
<50	51	63,7
≥50	29	36,3
Давность заболевания, годы:		
<1	16	20,0
1–4	18	22,5
5–9	22	27,5
≥10	24	30,0
Форма заболевания:		
с преимущественным поражением суставов	44	55,0
с системными проявлениями	36	45,0
Иммунологическая характеристика:		
серонегативные	29	36,25
серопозитивные	51	63,75
Степень активности:		
1-я	7	8,75
2-я	46	57,5
3-я	27	33,75
Стадия:		
I	21	26,25
II	31	38,75
III	26	32,5
IV	2	2,5
ФК:		
I	4	5,0
II	29	36,25
III	37	46,25
IV	10	12,5

Таблица 2. Концентрация биохимических маркеров костного метаболизма у больных РА и здоровых (контроль; $M \pm t$)

Группа	КЩФ, Ед/л	ОКЦ, нг/мл
Основная	20,95±1,14	23,99±2,32
Контрольная	18,3±0,62	11,47±0,83
p*	0,046	0,001

* – по сравнению с показателями контрольной группы (здесь и в табл. 3–5).

дентина, синтезируется преимущественно ОБ и включается во внеклеточный матрикс костной ткани. Часть этого белка проникает в кровотоки, где его концентрацию можно измерить радиоиммунологическим методом [13–16].

В настоящее время полагают, что характерным биохимическим нарушением при РА является гиперпродукция маркеров костной резорбции, вследствие чего РА ассоциируется в первую очередь с повышенной костной резорбцией в отсутствие увеличения формирования костной ткани [17–19].

Однако исследования биохимических маркеров костного метаболизма у больных РА единичны и проводились преимущественно в женской популяции, а их результаты противоречивы.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин при различных клинических вариантах РА.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 164 мужчины: у 84 из них диагностирован РА в соответствии с критериями ACR (1987) и 80 не имели РА и других аутоиммунных заболеваний (контрольная группа). Исследование проводили одновременно методом сплошной выборки. В исследование последовательно включали всех больных с данным диагнозом, госпитализированных или наблюдавшихся амбулаторно в ревматологическом центре (на базе Областного клинического госпиталя для ветеранов войн г. Кемерово).

Обследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: мужской пол, возраст 18 лет и старше, наличие РА, постоянный прием стабильной дозы метотрексата 10–15 мг в неделю, уровень тестостерона в пределах нормы, согласие больных на участие в исследовании. **Критерии исключения:** наличие других заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паразитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, хроническая obstructивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, прием ГК >3 мес, отказ от участия в исследовании).

Клиническая характеристика больных РА в соответствии с классификацией, принятой Ассоциацией ревматологов России (2007), представлена в табл. 1.

Средний возраст больных – 55,2±1,4 года. Больные были включены в исследование в разные сроки после дебюта РА: 20,0% – в 1-й год болезни, 22,5% – через 1–4 года, 27,5% – через 5–9 лет и 30,0% – через 10 лет и более. Активность заболевания определяли по показателю DAS28. Активность 1-й степени (DAS28<3,2) патологического процесса определена у 7 (8,75%) пациентов, 2-й степени (DAS28 3,2–5,1) – у 46 (57,5%) и 3-й степени (DAS28>5,1) – у 27 (33,75%). У 36 (45,0%) больных РА протекал с поражением внутренних органов.

Количественное определение ОКЦ в сыворотке или плазме проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов N-MIDTM Osteocalcin One Step ELISA KIT производства Osteometer BioTech A/S; активность КЩФ в сыворотке – методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов Metra VAP производства QUIDEL (США).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica версии 6.0 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m).

Результаты исследования. Показатели костного метаболизма у мужчин, страдающих РА, представлены в табл. 2. Как следует из данных этой таблицы, в контрольной группе концентрация КЩФ и ОКЦ соответствовала норме. Сред-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ние значения ОКЦ и КЩФ у больных РА были достоверно выше аналогичных показателей у мужчин без РА.

Установлено, что средняя концентрация КЩФ у больных РА достоверно выше, чем у мужчин без РА ($p=0,046$). Уровень ОКЦ у пациентов с РА статистически отличался от показателя у мужчин без РА ($p=0,001$).

Для изучения связи между показателями костного метаболизма и активностью ревматоидного воспаления больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (А) группу вошли больные с 1–2-й степенью активности РА ($n=53$), во 2-ю (Б) – больные с 3-й степенью активности ($n=27$). Результаты анализа показателей костного метаболизма в зависимости от активности РА представлены в табл. 3.

При сопоставлении уровня КЩФ в группах больных в зависимости от степени активности достоверных различий не установлено.

У пациентов с РА уровень ОКЦ был достоверно выше, чем у мужчин без РА (контрольная группа), независимо от степени активности процесса. При сравнительном анализе в зависимости от степени активности РА выявлено, что уровень ОКЦ был выше при 3-й степени активности, чем при 1–2-й степени, однако полученные различия средних значений не достигали степени достоверности. Таким образом, степень активности РА не оказывает существенного влияния на показатели костной ткани.

Достоверной зависимости концентрации КЩФ, ОКЦ от наличия РФ не выявлено.

Для изучения связи между показателями костного метаболизма и рентгенологической стадией РА больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (А) группу вошло 52 больных с I–II рентгенологической стадией, во 2-ю (Б) группу – 28 пациентов с III–IV рентгенологической стадией. Результаты анализа показателей костного метаболизма в зависимости от рентгенологической стадии представлены в табл. 4.

Уровень КЩФ у больных с I–II рентгенологической стадией не отличался от показателя у здоровых (контрольная группа), в то время как при III–IV рентгенологической стадии уровень КЩФ был достоверно выше такового у мужчин без РА.

При сопоставлении уровня КЩФ в группах больных в зависимости от рентгенологической стадии РА установлено достоверное повышение этого показателя по мере прогрессирования суставной деструкции (рис. 1).

При оценке уровня ОКЦ выявлено статистически достоверное его повышение по сравнению с показателями в контрольной группе у всех больных независимо от рентгенологической стадии РА.

При анализе уровня ОКЦ в зависимости от стадии РА установлено, что у больных с III–IV рентгенологической стадией средняя концентрация ОКЦ была достоверно выше, чем у больных с I–II рентгенологической стадией (рис. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных РА прогрессирование деструктивного процесса в костях сопровождается повышением уровня ОКЦ и КЩФ.

Таблица 3. Показатели костного метаболизма в зависимости от степени активности РА ($M \pm m$)

Степень активности РА	КЩФ, Ед/л	ОКЦ, нг/мл
1–2-я (А; $n=53$)	20,37±1,14	22,9±2,49
p^*	0,117	<0,001
3-я (Б; $n=27$)	22,16±2,67	27,41±5,73
p^*	0,169	0,010
p^{**}	0,540	0,475
Контрольная группа	18,3±0,62	11,49±0,83

** – при сравнении показателей в группах А и Б (здесь и в табл. 4, 5).

Таблица 4. Показатели костного метаболизма в зависимости от рентгенологической стадии РА ($M \pm m$)

Стадия РА	Показатели костного метаболизма КЩФ, Ед/л	ОКЦ, нг/мл
1–2-я (А; $n=52$)	18,64±1,17	19,32±2,2
p^*	0,800	0,002
3-я (Б; $n=28$)	24,33±1,97	29,59±3,99
p^*	0,006	<0,001
p^{**}	0,018	0,031
Контрольная группа	18,3±0,62	11,49±0,83

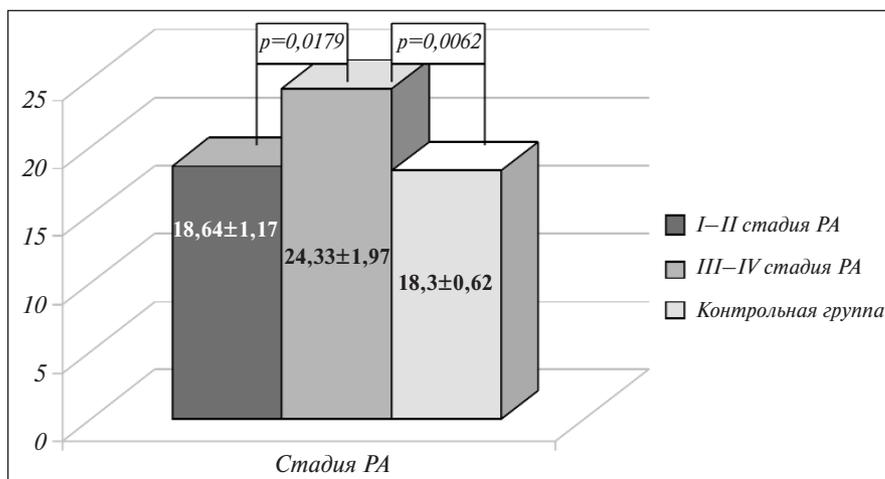


Рис. 1. Уровень КЩФ в зависимости от рентгенологической стадии РА

При оценке маркеров костного метаболизма в зависимости от наличия системных проявлений достоверных различий не выявлено ни по одному из исследуемых показателей.

Для изучения связи между показателями костного метаболизма и функциональным классом больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (А; $n=33$) вошли больные с I–II функциональным классом (ФК), во 2-ю (Б; $n=47$) – больные с III–IV ФК. Результаты анализа показателей костного метаболизма в зависимости от ФК представле-

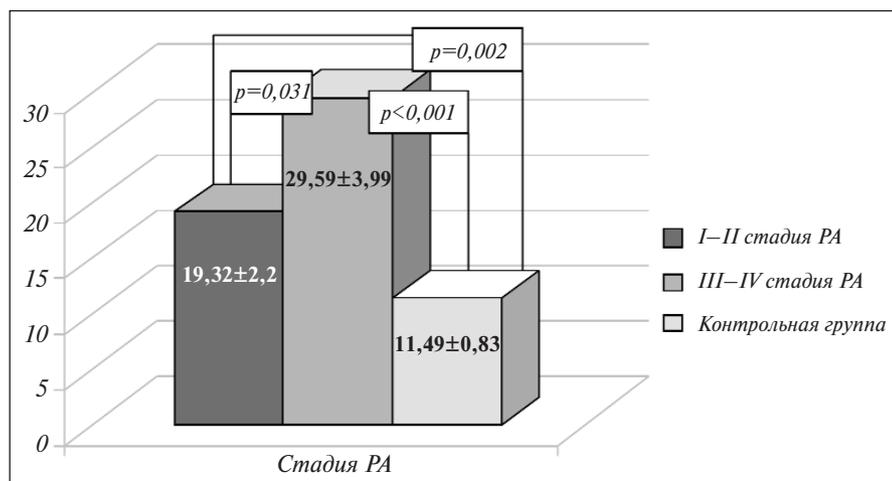


Рис. 2. Уровень ОКЦ в зависимости от рентгенологической стадии РА

Таблица 5. Показатели костного метаболизма в зависимости от функционального класса РА (M±m)

Функциональный класс	КЩФ, Ед/л	ОКЦ, нг/мл
1–2-я (А; n=33)	21,21±1,53	20,92±2,45
p*	0,087	0,001
3-я (Б; n=47)	20,79±1,61	25,75±3,35
p*	0,157	<0,001
p**	0,849	0,2535
Контрольная группа	18,3±0,62	11,49±0,83

ны в табл. 5. Из таблицы следует, что у мужчин с РА уровень ОКЦ был достоверно выше аналогичного показателя у мужчин без РА независимо от ФК. Уровень КЩФ у всех больных был выше, чем в контрольной группе, однако полученные различия не достигали степени достоверности.

При сопоставлении изучаемых показателей в зависимости от ФК установлено, что по мере нарастания функциональной недостаточности отмечалось увеличение уровня ОКЦ и КЩФ (различия недостоверны).

Таким образом, можно считать, что увеличение ФК не оказывает существенного влияния на показатели костного метаболизма у больных РА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрация маркеров костного метаболизма у больных РА находится в пределах нормы.

Данные литературы об уровне КЩФ при РА в зависимости от клинических проявлений РА немногочисленны. Так, по данным М. Suzuki и соавт. [20], показано снижение этого показателя у женщин в постменопаузе. Работ, посвященных изучению уровня КЩФ, у мужчин с РА мы, к сожалению, не встретили.

Как показали результаты нашего исследования, уровень КЩФ у мужчин с РА был нормальным. Однако средний показатель КЩФ у пациентов с РА был достоверно выше, чем у здоровых. Выявлены некоторые особенности изучаемых показателей при различных клинических вариантах РА. При сопоставлении уровня КЩФ в группах больных в зависимости от

рентгенологической стадии процесса установлено достоверное увеличение концентрации КЩФ по мере прогрессирования суставной деструкции.

ОКЦ рассматривается как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». В литературе приводятся противоречивые данные об уровне ОКЦ у больных РА: имеются сообщения о повышенном [21, 22], сниженном [23–25] или нормальном [26, 27] уровне ОКЦ при РА. Так, в исследовании И.Н. Тотрова [28] у 149 (80,5%) из 185 мужчин и женщин с РА уровень ОКЦ оказался повышенным, а у 36 (19,5%) – нормальным. Аналогичные результаты получены у женщин в работе Т.А. Раскиной [29]: уровень ОКЦ был повышен у больных как с сохраненным менструальным циклом, так и в постменопаузе, причем концентрация ОКЦ у пациенток в пременопаузе по средним значениям, не достигая, однако, степени достоверности.

В настоящей работе уровень ОКЦ у мужчин с РА не отличался от нормы, но был достоверно выше, чем в контрольной группе. Повышенные значения ОКЦ, по-видимому, указывают на вторичное усиление процесса формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции вследствие сопряженности обоих процессов и свидетельствуют о высоком уровне костного метаболизма у мужчин с РА.

Таким образом, в нашем исследовании установлены повышенные уровни маркеров костного формирования по сравнению с таковыми в контрольной группе, что свидетельствует о высокой скорости костного обмена и высоких темпах потери костной массы у больных РА, определяющих развитие ОП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:330–6. DOI: 10.1136/ard.2007.086348. Epub 2008 Mar 28.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. Osteoporos Int. 2000;11(8):669.
- Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: СТИН; 1997. С. 326–46. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. Problema osteoporozu v revmatologii. Moscow: STIN; 1997. P. 326–46.]
- Баженов АН, Плесовская ИВ, Илюшина ЛВ. Препараты кальция и витамина Д при стероидном остеопорозе у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2007;79(5):89–92. [Bazhenov AN, Plesovskaya IV, Ilyushina LV. Calcium and vitamin D medicines in steroid osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskiy arkhiv. 2007;79(5):89–92.]
- Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. Curr Drug Targets

- Inflamm Allergy. 2005;4(3):325–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174%2F1568010054022015>.
6. Cremers S. Biochemical markers of bone turnover in the clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. *Drugs*. 2006;66(16):2031–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165%2F00003495-200666160-00001>.
7. Garneo P, Delmas P. Investigation of bone biochemical markers. *Rheumatology*. 4th ed. London: Harcourt Health Sciences Ltd; 2007;2:1943–53.
8. Price CP. Multiple forms of human serum alkaline phosphatase activity in serum. *Ann Lin Biochem*. 1993;30:355–72.
9. Lumachi F. Bone Alkaline Phosphatase and osteocalcin as markers of osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer and bone metastases. *Osteoporos Int*. 2012;23 Suppl 2:S85–386.
10. Ермакова ИП. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование. *Лаборатория*. 2001;1:3–5. [Ermakova IP. Biokhimicheskie markery obmena kostnoy tkani i ikh klinicheskoe ispol'zovanie. *Laboratoriya*. 2001;1:3–5.]
11. Руководство по остеопорозу. Под ред. Беневоленской ЛИ. Москва: БИНОМ; 2003. С. 168–82. [Rukovodstvo po osteoporozu. *Benevolenskay LI*, editor. Moscow: BINOM; 2003. P. 168–82.]
12. Endres DB. Biochemical markers of bone metabolism. *J Clin Ligand Assay*. 1998;21(2):89–170.
13. Garneo P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188–96. *Epub* 2007 Nov 12.
14. Lian JB. Osteocalcin: biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;226:267–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2F00003086-198801000-00036>.
15. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest*. 1980;66(5):878–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI109954>.
16. Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem*. 1981;256(24):12760–6.
17. Раскина ТА. Биохимические маркеры костного метаболизма у больных ревматоидным артритом с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе. *Научно-практическая ревматология*. 2002;3:13–7. [Raskina TA. Biochemical markers of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with menstrual cycle and postmenopausal. *Rheumatology Science and Practice*. 2002;3:13–7.]
18. Мазуров ВИ, Зоткина ЕГ, Шемеровская ТГ. Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом и возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д. *Остеопороз и остеопатии*. 1998;3:28–31. [Mazurov VI, Zotkina EG, Shemerovskaya TG. Osobennosti razvitiya steroidnogo osteoporozu u bol'nykh revmatoidnym artritom i vozmozhnosti ego profilaktiki aktivnymi metabolitami vitamina D. *Osteoporoz i osteopatii*. 1998;3:28–31.]
19. Deohar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):309–22.
20. Suzuki M, Takahashi M, Miyamoto S et al. The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(6):653–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2F37.6.653>.
21. Тотров ИН. Остеопротегерин, биохимические маркеры костного обмена у больных ревматоидным артритом. II Российский конгресс по остеопорозу. Ярославль, 2005. С. 162. [Totrov IN. Osteoprotogerin, biokhimicheskie markery kostnogo obmena u bol'nykh revmatoidnym artritom. II Rossiyskiy kongress po osteoporozu. Yaroslavl', 2005. P. 162.]
22. Lems WF, Jacobs JWG, Van den Brink HR et al. Transient decrease in osteocalcin and markers and markers of type I collagen turnover during high-dose corticosteroid pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32(9):787–9.
23. Fairney A, Patel KV, Hollings NP et al. Abnormal osteocalcin binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(4):229–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.49.4.229>.
24. Eggelmeijer F, Papapoulos S, Westedt ML et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Br J Rheumatol*. 1993; 32(5):387–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2F32.5.387>.
25. Kroger H, Risteli J, Penttila I. Serum osteocalcin and carboxyterminal propeptide of type I procollagen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(5):338–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.52.5.338>.
26. Frank H, Ittel TH, Tasch O et al. Osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis. Effects of anatomical stage, inflammatory activity and therapy. *Rheumatol Int*. 1992;12(5):207–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2FBF00302154>.
27. Lems WF, Gerrits MJ, Jacobs JWG. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(5):288–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.55.5.288>.
28. Тотров ИН. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2006. [Totrov IN. *Mekhanizmy razvitiya osteoporozu u bol'nykh revmatoidnym artritom: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Yaroslavl'*, 2006.]
29. Раскина ТА. Комплексная оценка метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2002. [Raskina TA. *Kompleksnaya otsenka metabolizma kostnoy tkani u bol'nykh revmatoidnym artritom: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kemerovo*, 2002.]