

РЕВМАТОИД АРТРИТДА КОАГУЛЯЦИОН ГЕМОСТАЗНИНГ БУЗИЛИШИ**Н. Б. Мусаева**

Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: ревматоид артрит, касаллик фаоллиги, касаллик давомийлиги, гемостаз.**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, активность болезни, продолжительность заболевания, гемостаз.**Key words:** rheumatoid arthritis, disease activity, disease duration, hemostasis.

Патологик жараённинг фаоллиги ва давомийлигига қараб ревматоид артритли беморларда гемостатик бузилишларнинг хусусиятлари ўрганилди. Ревматоид артрит билан оғриган беморларда яллиғланиш фониди, патологик жараённинг фаоллиги ва касалликнинг давомийлигига қараб, гиперкоагуляция ва тромбозга мойиллик билан гемостаз тизимидаги ўзгаришлар шакланганлиги кўрсатилган. Ревматоид артритнинг дебюти бўлган шахслар, биринчи клиник кўринишлар бошланган кундан бошлаб 18 ойдан ортиқ бўлмаган, касалликни ўзгартирувчи терапия бўлмаганда, гемокоагуляция каскадининг фаоллашувига мос келадиган лаборатор кўринишларига эга. Бошланишдаги фаол бўғим синдромда яллиғланиш тромбоцитларнинг ёпишқоқ хусусиятларининг ошиши, гиперкоагуляция, тромбоцитопения ва фибринолитик тизим захираларининг камайиши билан тавсифланади. Ревматоид артритда яллиғланишнинг оғирлиги билан боғлиқ энг муҳим прогностик лаборатор белгиси тромбоцитопения ҳисобланади.

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**Н. Б. Мусаева**

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Проведено исследование особенностей гемостазиологических нарушений у больных ревматоидным артритом в зависимости от активности и продолжительности течения патологического процесса. Показано, что изменения в системе гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции и тромбообразованию формируются у больных ревматоидным артритом на фоне воспаления в зависимости от активности патологического процесса и длительности заболевания. Лица с дебютом ревматоидного артрита, не превышающим 18 месяцев от начала первых клинических проявлений, в отсутствие болезни модифицирующей терапии, имеют лабораторные проявления, соответствующие активации гемокоагуляционного каскада. Воспаление при активном суставном синдроме в дебюте характеризуется повышением адгезивных свойств тромбоцитов, гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резервов фибринолитической системы. Наиболее прогностически важным лабораторным признаком, ассоциированным с выраженностью воспаления при ревматоидном артрите, является тромбинемия.

COAGULATION HEMOSTASIS DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS**N. B. Musaeva**

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

The study of the features of hemostatic disorders was provided among patients with rheumatoid arthritis, depending on the activity and duration of the pathological process. It has been shown that changes in the hemostasis system with a tendency to hypercoagulability and thrombosis are formed in patients with rheumatoid arthritis against the background of inflammation, depending on the activity of the pathological process and the duration of the disease. Patients with primary rheumatoid arthritis, not exceeding 18 months from the onset of the first clinical manifestations, in the absence of disease-modifying therapy, have laboratory manifestations corresponding to the activation of the hemocoagulation cascade. Inflammation in active articular syndrome at the onset is characterized by an increase in the adhesive properties of platelets, hypercoagulability, thrombinemia, and a decrease in the reserves of the fibrinolytic system. The most important prognostic laboratory sign associated with the severity of inflammation in rheumatoid arthritis is thrombinemia.

Кириш. Гемостаз тизими органларнинг самарали қон таъминотини назорат қилиш орқали организмнинг ҳаётийлигини сақлайди. Гемостатик реакцияларнинг номутаносиблиги қон йўқотиш, тромбоз, ишемия ва тўқималар некрозининг шаклланишига олиб келади [1]. Турли гемостаз тизимларининг номутаносиблиги яллиғланиш реакцияси билан бирлаштирилади ва тарқалган ички коагуляция билан мураккаблашган юкумли-септик шаброитларда батафсил ўрганилган. Гемостатик ва яллиғланиш реакцияларининг фаоллашиши яллиғланишга қарши воситачилар томонидан қўллаб-қувватланади, улар орасида TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 ва тромбоцитларни фаоллаштирувчи омил этакчи ўринни эгаллайди [2, 3]. Яллиғланишнинг шаклланиши ва гемокоагуляция каскадининг фаоллашиши, бу реакцияларнинг яққоллиги яллиғланишга қарши таъсирга эга воситачилар томонидан мувозанатланади: IL-4, IL-10, IL-13, простагландин I2 [4].

Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, патологик жараённинг бошланишида юкумли

агентнинг иштироки учун аниқ далиллар базаси бўлмаган кўп факторли табиатнинг сурункали яллиғланиш касалликлари жараёнида гемостатик бузилишлар. Ревматоид артритда (РА) гемостазнинг фаоллашиши ҳалокатли бўлиши мумкин, бу юрак-қон томир касалликларидан ўлимга олиб келади, бу РА билан оғриган беморларнинг умр кўриш давомийлигини пасайишининг асосий сабабидир. Гемостаз бузилишининг субклиник кечиши ҳам кўриб чиқилади, бу атеросклероз ривожланиши билан томир деворининг эндотелиал, силлик мушаклари ва иммунокомпетент хужайраларининг кўпайишига ёрдам беради [5-7]. Гемокоагуляциядаги протромбоген ўзгаришлар ва бўғимлардаги ўзгаришларни бекор қилишнинг асоси бўлган суяк деструкциясининг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилди [8].

Гемостаз ва яллиғланиш ўртасидаги таъсирларни амалга ошириш механизмларида ўзаро иштирок этиш ҳам кўрсатилган. Шундай қилиб, айланиб юрувчи коагуляцион омиллар (тромбин, омил VIIа, омил Ха) яллиғланишга қарши потенциалга эга бўлиб, IL-6, IL-8, моноцит-хемотактик оксил-1 синтезини рағбатлантиради [9]. Тромбин рецепторларнинг экспрессиясини фаоллаштиради. тромбоцитлар ва қон томир эндотелийси, яллиғланишга қарши фаолликни рағбатлантирадиган эндотелиал хужайралар, фибробластлар ва синовиоцитлар [10]. Физиологик антикоагулянтлар, фибринолиз компонентлари, асосий гемокоагуляция жараёнларида иштирок этишдан ташқари, яллиғланишга таъсир қилади [11]. PAD14 нинг иштироки билан антитромбин цитрулинланиш жараёни РА патогенезини бошлаш учун мумкин бўлган тетик механизми сифатида кўриб чиқилади [12].

Ушбу тадқиқот патологик жараён вақт ўтиши билан ва унинг фаолияти билан боғлиқ равишда ривожланиб бораётганлиги сабабли, роматоид артрит билан оғриган беморларнинг бошланишида гемостаз параметрларининг ўзгаришини таҳлил қилиш билан ўн йиллик кузатиш натижаси бўлди.

Тадқиқот материали ва усуллари. Тадқиқот РА ташхиси қўйилган икки гуруҳ беморларни ўз ичига олди. Биринчи гуруҳга 10 йил давомида кузатилган янги тасдиқланган жуда эрта ва эрта РА ($7,6 \pm 3,9$ ой) бўлган 101 бемор, иккинчи гуруҳга ривожланган ва кеч РА ($7,3 \pm 6,4$ йил) бўлган 363 бемор киритилган. [13] Назорат гуруҳида гемостаз тизимини ва умумий клиник лаборатория параметрларини ўрганиш РА билан оғриган беморлар билан жинси ва ёши билан таққосланадиган 36 амалда соғлом одамда ўтказилди. Гемостаз тизими диагностика босқичида, асосий яллиғланишга қарши базис дориларни (ЯҚБД) қўллаш бошланишидан олдин РА нинг эрта ва жуда эрта босқичларида, 5 ва 10 йилдан кейин динамикада ўрганилди (1-гуруҳ). Касалликнинг авж олган ва кечки босқичлари бўлган беморларда олдинги терапия самарасиз бўлса, танланган препаратнинг дозаси ўзгартирилди (2-гуруҳ). Дебютдаги беморлар ЯҚБД тайинланишидан олдин текширилди. Кейинчалик, улар касалликнинг бошланишидан 5 ва 10 йил ўтгач кузатилган ва узоқ вақт касаллик тарихи бўлган РА беморлари каби, улар ҳафтасига 10-17,5 мг дозада метотрексат, сулфасалазин 2 г дозада қабул қилинган. кун ёки ушбу дорилар билан комбинацияланган терапия.

Олинган натижаларни математик қайта ишлаш «Statistica 6,0» дастурий мажмуаси ёрдамида амалга оширилди. Вариацион қаторларни солиштириш Студент t-тести ва параметрик бўлмаган Вилсоxon-Манн-Уитней U-тести ёрдамида амалга оширилди. Корреляция таҳлили Спирманнинг даражали корреляция усули ёрдамида амалга оширилди.

Барча беморлардан хабардор қилинган розилик олинди.

Натижалар ва муҳокама. Эрта ва жуда эрта босқичда янги тасдиқланган РА бўлган 101 бемордан иборат беморлар гуруҳи 5 йилдан кейин оралик кузатув нуқтаси билан 10 йил давомида кузатилди. Яллиғланиш кўрсаткичларини таҳлил қилиш, ЯҚБДларни қабул қилишда эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ($p = 0,0005$) ва С-реактив оксил (СРО) даражаси ($p = 0,022$) бўйича касалликнинг лаборатория фаоллигининг пасайишини кўрсатди. 5 йиллик кузатувдан сўнг баҳолаш. Кейинчалик, умумий гуруҳдаги ушбу кўрсаткичлар даражаси сезиларли даражада ўзгармади (мос равишда $p = 0,354$ ва $p = 0,750$). Адабиётда тромбоцитларнинг функционал фаоллигининг ошиши ва яллиғланишнинг кучайиши туфайли ортиқча мегакариоцитлар ишлаб чиқарилиши ҳақида маълумотлар мавжуд [16, 17]. РА кечиши учун ноқулай прогнознинг прогнози сифатида периферик қондаги тромбоцитлар даражаси $300 \times 10^9 / л$ дан ортиқ [18,19]. Биз томонидан ўрганилган эрта РА бўлган беморлар гуруҳида 27,7 % ҳолларда тромбоцитлар сони $300 \times 10^9 / л$ дан ошди. Тадқиқот дизайни билан аниқланган кузатишнинг барча босқичларида беморларда периферик қондаги тром-

боцитлар даражаси назорат гуруҳини ўрганиш натижаларидан сезиларли даражада ошиб кетганлиги аниқланди. Шундай қилиб, РА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан қондаги тромбоцитлар сонининг кўпайиши кузатилади, аммо анамнезнинг давомийлиги уларнинг айланма қондаги таркибига сезиларли таъсир кўрсатмайди. Кейинчалик, яллиғланиш фаоллигига қараб периферик қондаги тромбоцитлар сонининг ўзгаришини таҳлил қилдик. Бизнинг маълумотларимиз Hundelshausen Ph. et al. тадқиқотининг натижаларига мос келади, Тромбоцитларни яллиғланиш жараёнида иштирок этишнинг ўзига хос механизмларига эга иммунокомпетент хужайра сифатида белгилайдиган ва бошқалар: ушбу тадқиқотда уларнинг қон даражасининг ошиши РА билан оғриган беморларда патологик жараённинг фаоллигига мутаносиб равишда ортади.

РА билан оғриган беморларда коагуляция, антикоагуляцион ва фибринолитик қон тизимларида назорат параметрларидан сезиларли оғишлар мавжуд эди. Лейкоцитларнинг фаоллашиши ва хужайралараро агрегатларнинг шаклланиши билан бирга тромбоцитларнинг агрегация функциясининг ошиши автокоагуляция тестига кўра гиперкоагуляр силжиш билан бирга келди. Аммо касалликнинг ривожланиши ва бўғимларнинг тўқималарида асосан пролифератив ўзгаришларнинг шаклланиши билан бемор қонининг умумий антитромбин потенциали (тромбопластин ва тромбин инактивацияси индекси бўйича) ортиб боради, бу ЯҚБД терапиясининг самарадорлиги натижасида яллиғланишни барқарорлаштириш ва қоннинг антикоагулянт хусусиятларини ошириш. Шуни таъкидлаш керакки, адабиётда даволаш учун ишлатиладиган антикоагулянтларнинг, шу жумладан рекомбинант келиб чиқишининг яллиғланишга қарши таъсири борлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд [20].

Клиник кўринишларнинг дастлабки босқичида РА билан оғриган беморларда фибринолитик реакцияларнинг ички механизмларини бостириш аниқланди, бу фибрин лахтасининг лизисини 6-8 баравар узайтириши билан кўрсатилган. Тахмин қилиш мумкинки, ушбу тестда аниқланган фибринолиз фаоллашувининг ички механизмнинг депрессияси РАда артикуляр синдром бошланишидан олдинги субклиник яллиғланиш билан боғлиқ ва терапиядан қатъи назар, кейинги ўн йиллик кузатув давомида кузатилади. Беморларнинг тадқиқот гуруҳи. Қон фибринолитик фаоллигининг бу кўрсаткичи РА фаоллигига қараб турли даражада ўзгартирилди. Хусусан, DAS28 индексини ҳисобга олган ҳолда РА фаоллигининг минимал даражаси (Disease Activity Score, 28 бўғимнинг баҳоси) IIIа га боғлиқ лизиснинг ўртача узайтирилиши ва ўрганилган кўрсаткич юқори даражада, сезиларли даражада пасайганлиги билан тавсифланади. Фибринолизнинг фаоллашиши РАда ҳафтага тушининг ривожланишида муҳим ўрин ўйнаганлиги сабабли [21], бу тизимнинг тушқунлиги маҳаллий яллиғланиш фаоллигининг пасайиши билан бирлаштирилиши мумкин.

Қон коагуляциясининг якуний босқичи тромбин таъсирида фибриногеннинг фибринга айланиши маълум. Бундай реакциянинг оралиқ маҳсулотлари - фибрин мономерлари ва унинг эрувчан фибрин ёки эрувчан фибрин мономер комплекслари деб аталадиган комплексларини аниқлаш қон ивишининг фаоллашувини тан олиш учун катта диагностик аҳамиятга эга. Текширилаётган беморларда ушбу маркернинг аниқланиши назорат билан солиштирганда, текширилган беморларнинг 93 фоизда ($0,089 \pm 0,010$ г / л) эрувчан фибрин-мономер комплекслари таркибининг сезиларли даражада ошишини кўрсатди. патологик жараён. Келажакда, РА ўсиб бориши билан, бу даража барқарор юқори бўлиб, юқори тромбогеник фаолликни кўрсатади.

Кейинчалик, биз юқоридаги кўрсаткичларнинг динамикасини, шунингдек, касалликнинг ривожланиши билан лейкоцитлар агрегациясини ўрганиб чиқдик. Беморларни текшириш вақтидан ва ЯҚБД терапиясининг бошланишидан қатъи назар, тромбопластин ва тромбин инактивацияси индексини баҳолашда антитромбин потенциалининг прогрессив ўсиши ва кучайиши билан автокоагуляцион тестда аниқланган доимий гиперкоагулабилитй аниқланди. Шундай қилиб, хусусан, тромбопластин ва тромбиннинг инактивация индекси РА нинг дастлабки босқичига нисбатан $2,56 \pm 0,07$ га нисбатан $2,33 \pm 0,08$ ($p = 0,026$) ва назорат билан солиштирганда $2,00 \pm 0,26$ ($p = 0,008$) ни ташкил этди. Физиологик антикоагулянтлардан бири бўлган антитромбин III фаоллигининг пасайиши (бошланишда, $108,03 \pm 2,78$, РА нинг беш йиллик давомийлиги, $98,13 \pm 2,63$, $p = 0,012$) нормал қийматлар оралиғида қайд этилган, аммо назорат гуруҳидан сезиларли фарқ билан ($p = 0,004$). Антитромбин III таркибининг пасайишига мос келадиган тенденция DAS28 даражаси бўйича патоло-

гик жараён фаоллигининг ошиши билан кузатилади (минимал фаоллик билан $102,2 \pm 3,4$ % дан $DAS28 > 5,1$ билан $93,4 \pm 2,6$ %гача). Шубҳасиз, бизнинг кузатишларимизда тромбин инактивацияси индексининг ошиши бошқа физиологик антикоагулянтлар (протеин С, протеин С, тромбомодулин, TAF1 ва бошқалар) туфайли антитромбин потенциалининг ошиши натижасидир.

10 йилдан кейин динамикада беморларни текшириш гемоллизат-агрегация тести параметрларининг ($p = 0,016$) тромбоцитлар фаоллигининг пасайиши томон силжишини кўрсатди. Буни ЯҚБДларни қўллаш, антиагрегант терапияси фонида РА эволюцияси билан изохлаш ва улардан самарали фойдаланиш натижаси бўлиши мумкин [22].

Кузатишларимиз кўрсатганидек, патологик жараённинг давомийлиги ошган беморларда автокоагуляция тести билан аниқланган гиперкоагуляция сақланиб қолади. Тромбопластин ва тромбин инактивацияси индекси бўйича антитромбин фаоллиги РА пайдо бўлган пайтдан бошлаб 10 йиллик касалликнинг охиригача бўлган беморларни кузатиш динамикасида назорат гуруҳи ($p = 0,000$) билан максимал фаркга этади.

Ревматологияда фибриноген даражаси табиий равишда яллиғланиш жараёнининг фаоллигининг белгиси сифатида қабул қилинади. Ушбу тадқиқотда фибриноген таркибидаги пасайиш 10 йиллик кузатув нуктасида терапия мажмуасига умумий жавоб сифатида қайд этилган. Шундай қилиб, агар бошида $4,52 \pm 0,14$ г / л бўлса, 5 йиллик касалликдан кейин $4,12 \pm 1,11$ г / л ($p = 0,039$), 10 йилдан кейин эса $3,99 \pm 0,16$ ($p = 0,003$) ни ташкил этди.), яъни юқори нормал қийматларга яқин эди.

Хулоса. Шундай қилиб, роматоид артритли беморларда коагуляция, антикоагуляцион ва фибринолитик қон тизимларида сезиларли оғишлар аниқланади, уларнинг оғирлиги патологик жараённинг фаоллигига ва касалликнинг давомийлигига қараб ўзгаради.

XII га боғлиқ фибринолиз этишмовчилигининг аниқланган бостирилиши яллиғланишнинг оғирлиги билан боғлиқ ва ревматоид артритнинг юқори клиник ва лаборатория фаоллигида максимал бўлган. Тахмин қилиш мумкинки, фибринолиз депрессияси ҳозирги яллиғланиш натижасида ривожланади ва ревматоид яллиғланиш пайтида артикуляр ҳафтага агрессив йўқ қилинишини чеклаш нуктаи назаридан ҳимоя функциясига эга.

Яллиғланишнинг оғирлиги ва касаллик тарихининг давомийлигидан қатъи назар, биз томонидан ревматоид артритли беморларда гиперкоагуляр силжиш аниқланди. Шу билан бирга, тадқиқот натижаларига кўра, қоннинг антитромбин потенциали касалликнинг ривожланиши билан ортади, бу узок муддатли иммуносупрессив терапиянинг яллиғланишга қарши таъсири ва эксудатив таъсирнинг пасайиши оқибати сифатида қаралиши мумкин. Касалликнинг ривожланишининг таркибий қисмидир. Антитромбин потенциалининг ортиси, бизнинг маълумотларимизга кўра, антитромбин III нинг фаоллашувини ўз ичига олмади, бу РА билан касалланган беморларнинг қонида антитромбин фаоллигини оширишда бошқа табиий антикоагулянтларнинг иштирокини аниқлаш учун ўрганишни талаб қилади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: «Ньюдиамед», 2001. 296 с.
2. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита, 2004. 336 с. Kuznik B.I. Physiology and pathology of blood system. Chita, 2004. 336 p.
3. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Терапевт. арх. 2001. 73. 43–46.
4. Ревматология: национальное руководство / Ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. 720 с.
5. М. М. Саидова, Ю. С. Ҳамроева, Ш. А. Мустафаева Ревматоид артрит билан касалланган беморларда кардиоваскуляр хавфни олдини олиш // Доктор ахборотномаси, № 4, 2019. С.100-103.
6. Э.А. Шамансурова, У.Г. Рахимгазиев Особенности гормонального статуса и минерального обмена при ювенильном ревматоидном артрите у детей с различными формами течения // Вестник врача, № 2, 2018. С.96-100.
7. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Пробл. клин. мед. 2008 (4). 102–117.

8. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases // *Neth. J. Med.* 2003. 61. 273–277.
9. Chang X., Yamada R., Sawada T. et al. The inhibition of antitrombin by peptidylarginine deiminase 4 may contribute to pathogenesis of rheumatoid // *Rheumatology*. 2005. (44). 293–298.
10. Endersen G.K. Evidence for activation of platelets in the synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 1989. (9). 19–24.
11. Farr M., Wainwright A., Salmon M. et al. Platelets in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 1984. 4. 13–17.
12. Firestein G.S, Budd R.C., Harris E.D. et al. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: W. b. Saunders Company, 2008. 2000 p.
13. Hundelshausen Ph., Weber C. Platelets as immune cells // *Circ. Res.* 2007. 100. 27–40.
14. Joseph J.E., Harrison P., Mackie I.J. et al. Increased circulating platelet-leukocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Br. J. Haematol.* 2001. 115. 451–459.
15. Kitamoto Y., Nakamura E., Kudo S. et al. Thrombin in synovial fluid as a marker of synovial inflammation: a definite measurement by ELISA and correlation with VEGF // *Clin. Chim. Acta.* 2008. 398. 159–160.
16. Nakashima T., Takayanagi H. The dynamic interplay between osteoclasts and the immune system // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. 473. 166–171.
17. Naldini A., Aarden L., Pucci A. et al. Inhibition of interleukin-12 expression by α -thrombin in human peripheral blood mononuclear cells: a potential mechanism for modulating Th1/Th2 responses // *Br. J. Pharmacol.* 2003. 140. 980–986.
18. Prete G.D., Carli M.D., Lammel R.M. et al. Th1 and Th2 T-helper cells exert opposite regulatory effects on procoagulant activity and tissue factor production by human monocytes // *Blood*. 1995. 86. 250–257.
19. Schmitt-Sody M., Klose A., Gottschalk O. et al. Platelet-endothelial cell interactions in murine antigeninduced arthritis // *Rheumatology*. 2005. 44. 885–889.
20. Senden N.H., Jeunhomme T.M., Heemskerk J.W. et al. Factor Xa induces cytokine production and expression of adhesion molecules by human umbilical vein endothelial cells // *J. Immunol.* 1998. 161. 4318–4324.
21. So A.K., Varisco P.A., Kemkes-Matthes B. et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways // *J. Thromb. Haemost.* 2003. (1). 2510–2515.
22. Steinbrocker O., Traeger C.N. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis // *J. Am. Med. Assoc.* 1949. 40. 659–662.
23. Varisco P.A., Peclat V., van Ness K. et al. Effect of thrombin inhibition on synovial inflammation in antigen induced arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. 59. 781–787.
24. Wallberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G. et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2002. 29. 875–882.