

АБЗИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯМИ, КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

КУНДЕР Е.В., ЛИТВЯКОВ А.М., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

*УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский
университет»*

Резюме. В статье приводятся результаты исследования каталитической (деполимеризующей и оксидоредуктазной) активности поликлональных иммуноглобулинов у больных спондилоартропатиями (псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, реактивными артритами). Установлено, что абсолютные уровни дезоксирибонуклеазной (ДНКазной), протеолитической (БАПНА-амидазной) и супероксиддисмутазной активности иммуноглобулинов у пациентов со спондилоартропатиями достоверно превышают контрольные значения. Больные псориатическим артритом демонстрируют наибольшие уровни изученных видов абзимной активности по сравнению с другими вариантами спондилоартропатий. Проанализированы корреляционные взаимоотношения между уровнями абзимной активности и некоторыми клиническими и лабораторными показателями. На основе определения абзимной ДНКазной активности разработаны критерии дифференциальной диагностики спондилоартропатий. Выявление ДНКазной активности иммуноглобулинов, равной 3,5 и более баллов, позволяет дифференцировать псориатический артрит от других вариантов спондилоартропатий, чувствительность метода составляет 73%, специфичность равна 84%.

Ключевые слова: спондилоартропатии, иммуноглобулины, каталитическая активность.

Abstract. Polyclonal IgG catalytic (depolymerising and oxydoreductase) activity in patients with spondyloarthropathies (psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, reactive arthritis) and healthy donors was evaluated. The levels of DNase, BAPNA-amidase and superoxydismutase activities were significantly higher in spondyloarthropathies patients in comparison with healthy controls. The patients with psoriatic arthritis demonstrate the highest level of catalytic IgG activity. The correlation between DNase, BAPNA-amidase and superoxydismutase activities with some clinical and laboratory findings were revealed. The detection of high IgG catalytic activities levels in patients with spondyloarthropathies confirms autoimmune origin of these diseases, indicates the role of abzymes in their immunopathogenesis and the evaluation of catalytic activity levels may be of additional diagnostic significance. The determination of increased levels of abzyme DNase activity (3,5 and more points) might be applied for discrimination of psoriatic arthritis from other spondyloarthropathies with diagnostic sensitivity 73% and specifity 84%.

Key words: spondyloarthropathies, immunoglobulins, catalytic activity.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии.- Кундер Е.В.

Вводная часть

Спондилоартропатии объединяют заболевания, характеризующиеся прогрессирующим хроническим воспалительным процессом с поражением осевого скелета и периферических суставов. Типичными представителями данной патологии являются псориатический артрит (ПА), реактивные артриты (РеА) и анкилозирующий спондилит (АС). В настоящее время наблюдается рост данных заболеваний, возрастает потеря трудоспособности, ухудшается качество жизни больных [9]. Возникает необходимость дальнейшего изучения данных заболеваний, разработки новых методов их диагностики и лечения. В последние годы значительные возможности для исследования иммунологических изменений при различных заболеваниях открывает абзимология – активно развивающееся направление иммунологии, посвященное изучению каталитических свойств иммуноглобулинов [2]. К настоящему времени доказано существование абзимов – антител и иммуноглобулинов (ИГ), способных катализировать большинство значимых биоорганических реакций. Абзимная активность изучается при системных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, при заболеваниях щитовидной железы, инфекционной патологии и др. [3,4]. Предварительные результаты в этом направлении дают основания для проведения дальнейших исследований, в том числе и с целью разработки новых методов диагностики спондилоартропатий.

Методы

Всего в исследовании приняло участие 255 пациентов со спондилоартропатиями (98 – с псориатическим артритом, 51 – с анкилозирующим спондилитом и 106 – с реактивным хламидиоиндуцированным артритом). Принадлежность заболеваний к спондилоартропатиям устанавливалась в соответствии с общими классификационными критериями спондилоартропатий Amor B. et al. [6]. Средний возраст пациентов со спондилоартропатиями равнялся $40,1 \pm 0,8$ лет, мужчин обследовано 153 (60%), женщин – 102 (40%). Средний возраст мужчин составил $38,5 \pm 0,9$ лет, женщин – $42,5 \pm 1,3$ года.

Диагноз ПА выставлялся согласно критериям по Mathies [8], а также согласно диагностическим критериям и критериям исключения ПА Института ревматологии РАМН (1989) [1]. Средний возраст пациентов с псориатическим артритом составил $47,1 \pm 1,2$ лет, наблюдалось 44 мужчины (45%), средний возраст которых составил $43,8 \pm 1,6$ года и 54 женщины, их средний возраст равнялся $49,7 \pm 1,6$ лет. На отягощенную по псориазу наследственность указали 22 пациента (22,4%). Средняя длительность кожного псориаза у обследованных пациентов составила $17,2 \pm 1,1$ лет. Распространенный характер кожного

псориаза имели 60 больных (61%), ограниченный – 38 (39%). У 62 (62%) пациентов диагностирован обыкновенный (вульгарный) псориаз, у 14 (14%) – обыкновенный и интертригинозный, у 9 (9%) – эритродермический и у 4 больных (4%) выявлен экссудативный псориаз. Стационарную стадию псориаза демонстрировали 75 больных (75%), регрессирующую – 10 (10%), стационарно-регрессирующую – 13 (13%). Непрерывно рецидивирующее течение псориаза диагностировано в 58 случаях (60%), торпидное – в 13 (13%). Псориатическая ониходистрофия выявлена у 74 пациентов (75%). Средняя длительность поражения ногтей равнялась $5,9 \pm 0,5$ года. Средняя длительность суставного синдрома в данной группе больных составила $6,8 \pm 0,6$ года. У 88 пациентов (90%) кожный псориаз предшествовал суставному синдрому, в 6 случаях (6%) кожный и суставной синдром развились одновременно, а у 4 больных (4%) кожный псориаз появился после реализации суставного синдрома. Псориатический полиартрит выявлен у 87 пациентов (88%), олигоартрит – у 12 (12%), дактилит – у 26 (27%), сакроилеит – у 36 (37%), спондилит – у 51 (52%). При обследовании активность воспалительного процесса 1 степени (по СОЭ) определена в 42 случаях (43%), 2 степени – в 41 (42%), 3 степени – в 15 (15%). Рентгенологическая 1 стадия артрита на момент осмотра не была выявлена ни у одного пациента, 2 стадия – у 63 (64%), 3 стадия – у 24 (23%), 4 стадия – у 12 пациентов (13%). 68 больных (69%) имели 1 степень недостаточности функции опорно-двигательного аппарата, 24 (24%) – 2 степень, 6 (7%) – 3 степень. Длительность лечения кожного псориаза в обследованной группе больных составила $9,6 \pm 0,8$ лет. Длительность лечения нестероидными противовоспалительными препаратами по поводу суставного синдрома составила $4,9 \pm 0,4$ лет. Средняя длительность лечения базисными средствами составила $2,3 \pm 0,4$ года. Базисное лечение получали ранее лишь 45 пациентов (46%), причем у 18 из них (40%), оно было нерегулярным.

Группа больных РеА состояла из 106 больных, из которых мужчин было 63 (60%), женщин – 43 (40%). Средний возраст больных был равен $32,1 \pm 0,9$ года. Средний возраст мужчин составил $30,6 \pm 1,2$ лет, женщин – $34,2 \pm 1,4$ года. Средняя длительность заболевания равнялась $1,6 \pm 0,3$ года. У 49 (46%) пациентов диагностирован полиартрит, у 50 (47%) – олигоартрит, сакроилеит определялся в 21 случае (20%), спондилит – в 28 (26%), ахиллобурсит – в 62 (59%). Среди мужчин клинически выраженный уретрит наблюдался у 54 больного (86%), простатит – у 29 (46%), баланит – у 1 (1,6%), орхит – у 3 (5%), цервицит – у 41 пациентки (95%), эрозия шейки матки – у 14 (33%). Активность воспалительного процесса (по СОЭ) 1 степени определялась в 39 случаях (37%), второй – в 31 случае (30%), третьей – в 36 случаях (33%). При рентгенологическом исследовании суставов первая стадия артрита определялась у 43 больных (41%), вторая – у 60 (56%), третья – у 3 (3%). Для диагностики урогенитальной инфекции у больных данной группы использовались методы микроскопии, бактериологические методы, РИФ и ПЦР, а также культуральный метод. У 85 больных (80%) констатировано наличие хламидийной инфекции, у 14 больных (13%) – сочетание хламидийной инфекции и трихомониаза, у 3 (3%) – сочетание хламидийной, уреаплазменной

инфекции и трихомониаза, у 4 (4%) – изолированная уреоплазменная инфекция. Недостаточность функций суставов 1 степени определялась у 102 больных (96%), второй – у 4 (4%) больных.

Диагноз анкилозирующего спондилита выставлялся в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [7]. Средний возраст обследованных пациентов составил $43,7 \pm 1,4$ года, мужчин было 49 (96%), женщин – 2 (4%). Средняя длительность болезни составила у пациентов этой группы $16,3 \pm 4,3$ года. Центральная форма заболевания была выявлена у 41 пациентов (80%), ризомелическая – у 8 (16%), периферическая – у 2 (4%). Активность заболевания 1 степени (с учетом уровня СОЭ и С-реактивного белка) была выявлена у 12 больных (24%), 2 – у 24 (47%), 3 – у 15 пациентов (29%). Все пациенты демонстрировали высокую активность заболевания по индексу BASDAI. Среднее значение данного показателя у обследованных нами больных равнялось $62,3 \pm 2,1$. Рентгенологическая 1 стадия выявлена не была, 2-я определялась у 12 пациентов (24%), 3-я – у 19 (36%), 4-я – у 20 больных (40%). Среднее значение индекса BASRI у наших пациентов равнялось $8,9 \pm 0,3$. Функциональную недостаточность 1 степени имели 12 пациентов (23%), 2 степени – 20 (40%), 3 степени – 19 больных (37%). Среднее значение индекса BASFI у обследованных нами лиц составило $70,8 \pm 2,7$. Средняя длительность терапии НПВП у пациентов этой группы равнялась $6,3 \pm 1,1$ года. Длительность базисной терапии составила $0,76 \pm 0,3$ года. Базисные препараты до обследования периодически принимали 11 пациентов (22%).

Контрольная группа состояла из 69 здоровых доноров Витебской областной станции переливания крови, мужчин было 44 (64%), женщин – 25 (36%). Средний возраст здоровых лиц составил $36,1 \pm 1,1$ лет, мужчин – $34,9 \pm 1,5$ лет, женщин – $38,3 \pm 1,5$ лет.

Выделение препаратов поликлональных ИГ класса G 1,2 и 4 подклассов из сыворотки крови проводили комбинированным риванол-аффиннохроматографическим методом. Контроль чистоты полученных ИГ проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в системе буферов по Laemmli с использованием 10% или 12% разделяющего геля в присутствии додецилсульфата натрия по методам, изложенным в [2].

В полученных препаратах поликлональных ИГ определяли следующие виды каталитической активности: деполимеризующая (ДНКазная и БАПНА-амидазная) и оксидоредуктазная (каталазная и супероксиддисмутазная).

Постановка реакций каталитической активности иммуноглобулинов осуществлялась согласно методикам, разработанным нами и апробированной на различных биологических моделях [3,4].

Уровни каталазной и СОД активности выражали в условных единицах (УЕ), БАПНА-амидазной – в единицах оптической плотности (ЕОП). Результаты определения абзимной активности выражали следующим образом: для каталазной и СОД реакций формула расчета активности имела следующий вид:

$$A = (E_k - E_o) / E_k \times 100\%,$$

где А – активность препарата, Ек – средняя оптическая плотность контрольных проб, Ео - средняя оптическая плотность опытных проб.

Для БАПНА-амидазной реакции формула расчета активности имела следующий вид:

$$A = E_o - E_k,$$

где А – активность препарата, Ек – средняя оптическая плотность контрольных проб, Ео – средняя оптическая плотность опытных проб.

Достоверность различий определяли с помощью параметрических (Стьюдента) в случае нормального распределения и непараметрических (Манна-Уитни) критериев статистики.

Для оценки диагностической точности разработанных лабораторных тестов проводился расчет операционных характеристик [5]. Для этого определяли параметры тестов, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Параметры тестов для оценки их диагностической эффективности

Параметры	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Результат положительный	a – истинно положительный	b – ложно-положительный
Результат отрицательный	c – ложно-отрицательный	d – истинно отрицательный

Рассчитывались следующие характеристики тестов:

1. Диагностическая чувствительность $a/(a+c)$;
2. Диагностическая специфичность $d/(b+d)$;
3. Предсказательная ценность положительного результата $a/(a+d)$;
4. Предсказательная ценность отрицательного результата $d/(d+c)$;
5. Диагностическая эффективность теста $(a+d)/(a+b+c+d)$;
6. Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) $a/(a+c)/b/(b+d)$;
7. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) $c/(a+c)/d/(b+d)$.

Результаты и обсуждение

Уровень ДНКазной активности ИГ при спондилоартропатиях достоверно ($p<0,001$) отличался от величины данной активности у здоровых лиц ($2,8\pm0,08$ по сравнению с $0,43\pm0,08$). ДНКазная активность ИГ при ПА достоверно ($p<0,001$) отличалась от контрольного уровня ($3,7\pm0,08$ по сравнению с $0,43\pm0,08$). ДНКазная активность у больных РеА достоверно ($p<0,001$) отличалась от контрольной ($2,5\pm0,1$ по сравнению с $0,43\pm0,08$). Уровень ДНКазной активности при АС достоверно ($p<0,001$) отличался от контрольного значения ($1,5\pm0,14$ по сравнению с $0,43\pm0,08$). ДНКазная активность у больных недифференцированными артритами достоверно ($p<0,001$) отличалась от контрольной ($2,5\pm0,2$ по сравнению с $0,43\pm0,08$). Уровень ДНКазной активности при псориатическом артрите достоверно ($p<0,001$) преобладал над данным

видом активности у всех обследованных лиц со спондилоартропатиями, а также у больных с недифференцированными артритами ($p < 0,001$).

БАПНА-амидазная активность у больных спондилоартропатиями достоверно ($p < 0,05$) отличалась от контрольных значений ($0,042 \pm 0,009$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при ПА достоверно ($p < 0,05$) превышала контрольную ($0,051 \pm 0,017$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при РеА также достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую у здоровых лиц ($0,061 \pm 0,023$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при АС достоверно отличалась ($p < 0,05$) от контрольной ($0,02 \pm 0,024$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$).

Уровень каталазной активности ИГ при спондилоартропатиях достоверно ($p > 0,05$) не отличался от величины данного вида активности у здоровых лиц ($4,7 \pm 0,46$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ у больных ПА достоверно не превышала ($p > 0,05$) контрольные значения ($4,18 \pm 0,48$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ при РеА также достоверно превышала ($p < 0,05$) таковую у здоровых лиц ($5,98 \pm 0,85$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ у пациентов с АС имела значения, не отличающиеся достоверно ($p > 0,05$) от контрольных значений ($4,9 \pm 0,68$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Среди больных с ПА, РеА, а также АС уровни каталазной активности статистически не различались ($p > 0,05$).

СОД активность у всех больных достоверно ($p < 0,001$) превышала контрольные значения ($23,6 \pm 0,84$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). При ПА данная активность достоверно ($p < 0,001$) отличалась от контрольной ($24,7 \pm 1,1$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). СОД активность ИГ у больных РеА также достоверно ($p < 0,001$) отличалась от величины данного вида активности среди доноров ($21,7 \pm 1,2$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). Уровень СОД активности у больных АС достоверно ($p < 0,001$) отличался от донорского значения ($16,4 \pm 1,23$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$).

При проведении корреляционного анализа между величинами изученных уровней каталитической активности иммуноглобулинов и клиническими данными, а также лабораторными изменениями у обследованных больных получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей абзимной активности и клинико-лабораторных признаков спондилоартропатий

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
Спондилоартропатии			
ДНКазная активность ИГ и наличие пролиферативных явлений в суставах	0,42	0,0001	255

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
ДНКазная активность ИГ и наличие артрита суставов кистей	0,47	0,0001	245
ДНКазная активность и поражение кожи	0,57	0,0001	245
ДНКазная активность ИГ и количество Т-активных лимфоцитов	0,24	0,014	104
Псориатический артрит			
ДНКазная активность ИГ и экссудативный псориаз	0,6	0,0001	98
ДНКазная активность ИГ и непрерывно рецидивирующее течение псориаза	0,74	0,0016	57
ДНКазная активность ИГ и длительность ониходистрофии	0,36	0,0056	57
ДНКазная активность и количество Т-активных лимфоцитов	0,53	0,0001	59
ДНКазная активность и рентгенологическая стадия артрита	-0,3	0,026	57
ДНКазная активность ИГ и наличие сакроилеита	0,42	0,0001	98
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия спондилита	0,28	0,035	57
СОД активность ИГ и наличие экссудативного псориаза	0,58	0,0012	28
Реактивные артриты			
ДНКазная активность ИГ и наличие спондилоартрита	0,27	0,0048	105
ДНКазная активность ИГ и активность (по СОЭ)	0,33	0,0007	105
ДНКазная активность ИГ и количество лейкоцитов в крови	0,37	0,0001	106
ДНКазная активность ИГ и количество эритроцитов в крови	-0,25	0,0275	106
ДНКазная активность ИГ и количество Т-лимфоцитов	0,31	0,04	42
ДНКазная активность и антибактериальная терапия	-0,55	0,019	18
Анкилозирующий спондилит			
ДНКазная активность ИГ и стадия сакроилеита	0,3	0,035	51

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
ДНКазная активность ИГ и лечение сульфасалазином	-0,36	0,05	29
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия сакроилеита	-0,61	0,0059	19
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия спондилита	-0,47	0,0412	19
ДНКазная активность и СОД активность	-0,44	0,04	22
БАПНА-амидазная активность и стадия заболевания	-0,58	0,0044	22
БАПНА-амидазная активность и BASDAI	-0,63	0,0018	22

В результате расчета операционных характеристик разработанного метода дифференциальной диагностики спондилоартропатий для различных величин ДНКазной активности, выраженной в баллах, было установлено, что оптимальные уровни данных операционных характеристик соответствуют ДНКажной активности, равной 3,5 баллам. Результаты расчета операционных характеристик определения ДНКажной активности иммуноглобулинов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты расчета операционных характеристик определения ДНКажной активности сывороток крови у обследованных пациентов

Характеристики теста	ПА и АС	ПА и РеА	ПА и (АС+РеА)
Диагностическая чувствительность	73%	73%	73%
Диагностическая специфичность	90%	80%	84%
Предсказательная ценность положительного результата	93%	77%	73%
Предсказательная ценность отрицательного результата	63%	76%	83%
Диагностическая эффективность	78,5%	76,5%	79%
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП+)	7,4	3,7	4,4
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП-)	0,3	0,34	0,33

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [10] наиболее полезными для диагностики ревматических заболеваний являются лабораторные тесты с ОП+>5 и ОП-<0,2; полезными – с ОП+>2 и ≤5, ОП->0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы – с ОП+≤2 и ОП->0,5. Таким образом, использование определения ДНКазной активности иммуноглобулинов соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Обсуждение

Таким образом, в крови пациентов со спондилоартропатиями циркулируют антитела, обладающие собственной деполимеризующей и оксидоредуктазной активностью. Наибольшие уровни ДНКазной активности отмечены при ПА, что доказывает более выраженную аутоиммунную агрессию при данном заболевании по сравнению с другими заболеваниями из группы спондилоартропатий. ДНКазная активность антител находится в прямой корреляционной зависимости с различными клиническими (пролиферативные явления в суставах, поражение кожи) и лабораторными показателями (количеством лейкоцитов, эритроцитов, уровнем циркулирующих иммунных комплексов), что доказывает ее участие в патогенетических процессах при хроническом аутоиммунном воспалении. Корреляция ДНКазной активности ИГ с количеством Т – активных лимфоцитов при ПА свидетельствует об участии абзимов в иммунопатологических процессах при этом заболевании. Обратная корреляция ДНКазной активности ИГ с проводимым базисным лечением подтверждает абсолютную необходимость лечения базисными препаратами.

Каталазная активность ИГ при спондилоартропатиях имеет однообразные уровни во всех обследованных группах больных. Данная активность, вероятно, обладает исходно протективным действием.

БАПНА-амидазная активность ИГ при спондилоартропатиях достоверно превышает контрольные значения, однако демонстрирует однообразные и достаточно низкие уровни, что снижает ее диагностическую ценность при данных заболеваниях.

Супероксиддисмутазная активность у пациентов спондилоартропатиями превышает контрольные величины. Вероятно, при псориазе СОД активность имеет протективное значение, разрушая избыточное количество супероксида. При разнообразной патологии (в том числе и при псориазе) увеличение активности СОД может рассматриваться как защитный противовоспалительный механизм.

Проведенный расчет операционных характеристик теста дифференциальной диагностики спондилоартропатий на основе определения ДНКазной активности иммуноглобулинов демонстрирует возможность использования методик оценки каталитической активности иммуноглобулинов для диагностики заболеваний. Если за диагностический уровень псориатического артрита принять ДНКазную активность иммуноглобулинов равную 4 баллам и более, то чувствительность метода составляет 73%, а специфичность равна 84%. Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) равняется 4,4, отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) равно 0,33.

Заключение

1. При спондилоартропатиях в крови у пациентов обнаруживаются абзимы, обладающие деполимеризующей и оксидоредуктазной активностью.
2. Изученные виды абзимной активности коррелируют с клиническими признаками заболеваний, показателями иммунитета и проводимыми лечебными мероприятиями.
3. Определение ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов для дифференциальной диагностики спондилоартропатий соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Литература

1. Агабабова, Э.Р. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита / Э.Р. Агабабова, В.В. Бадюкин, Ш. Эрдес // Тер. архив. – 1989. - №12. – С.117-121.
2. Генералов, И.И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И.И. Генералов. – Витебск, 2000. – 167с.
3. Генералов, И.И. Поликлональные каталитические иммуноглобулины: причины появления, механизмы действия, патогенетическое и клиническое значение / И.И. Генералов // Иммунология, аллергология, инфектология. - 2002. - №2. – С. 19-37.
4. Генералов, И.И. Абзимная активность препаратов IgG у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / И.И. Генералов, Е.В. Сидорская // Иммунология. – 1998. - №3. – С. 54-56.
5. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. - Москва, 2006. - 70с.
6. Amor, B. Les criteries de spondyloarthropathies de classification et/ou daide au diagnostic? / B. Amor, M. Dougados, V. Listrat // Rev. Rheumatol. - 1995. - Vol.62. - P. 11-16.
7. Dougados. M. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy / M. Dougados, S. van der Linder, R. Juhlin // Arthritis Rheum. - 1991. - Vol.34. - P.1218-1227.
8. Mathies, H. Psoriatic arthritis / H. Mathies // Acta Med. Austriaca. – 1974. – Vol.1. - P.3-12.
9. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / P. Mease, B.S. Goffe // J. Am. Acad. Dermatol. - 2005. – Vol. 52, №1. – P. 1-19.
10. Shojania, K. What laboratory tests are needed? / K. Shojania // CMAJ. - 2000. – Vol.162. – P.743-746.