

УДК 616.5-002.525.2: 616.72-002.772: 577.15: 616-097

АНТИТЕЛА К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Зборовская И.А., Александров А.В., Алехина И.Ю., Александрова Н.В.,
Бенедикская Е.В., Курбанова Р.Д.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»
РАМН, Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru*

Для диагностики ранних симптомов и выделения клинических форм ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) были разработаны новые диагностические тесты с использованием иммобилизованных антигенных препаратов на основе ферментов гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ). Выявлены существенные изменения содержания антител к пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ), 5-нуклеотидазе (5-НТ) и гуанозиндеаминазе (ГДА) при воспалительных ревматических заболеваниях. Высокие уровни данных антител ассоциировались с наличием ревматоидного васкулита у больных РА. У больных СКВ, имеющих повышенные уровни антител к ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек ($p = 0,006$) и сердечно-сосудистой системы ($p = 0,048$). Анализ связей уровня антител к 5-НТ с лабораторными показателями СКВ позволил выделить статистически значимые корреляции с протеинурией ($p = 0,039$), лейкоцитурией ($p = 0,012$) и эритроцитурией ($p = 0,026$), что позволяет рассматривать антитела к 5-НТ в качестве дополнительного индикатора волчаночной нефропатии. Наиболее высокие уровни антител к ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ($p = 0,024$) и при выраженном цитопеническом синдроме ($p = 0,039$). Наличие аутоантител к ферментам пуринового метаболизма свидетельствует о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных РА и СКВ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антитела, пуриновый метаболизм

ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM: NEW POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSIS OF SYSTEM RHEUMATIC DISEASES

**Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y., Aleksandrova N.V.,
Beneditskaya E.V., Kurbanova R.D.**

*Research Institute for clinical and experimental rheumatology of the Russian Academy
of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru*

A new diagnostic tests with usage of immobilized antigenic preparations on the basis of enzymes of guanine branch of purine metabolism (PM) have been elaborated for diagnosis of early symptoms and selection of clinical forms of rheumatoid arthritis (RA) and system lupus erythematosus (SLE). Significant changes of content of antibodies to purine nucleoside phosphorilase (PNPh), 5-nukleotidase (5-NT) and guanine deaminase (GDA) are revealed in inflammatory rheumatic diseases. High levels of these antibodies are associated with rheumatoid vasculitis in RA patients. We founded more frequent lesion of kidney ($p = 0,006$) and cardiovascular system ($p = 0,048$) in SLE patients having elevated levels of antibodies to PNPh. The analysis of correlations of level of antibodies to 5-NT with laboratory indexes of SLE has allowed to define statistically significant correlations with proteinuria ($p = 0,039$), leukocyturia ($p = 0,012$) and erythrocyturia ($p = 0,026$) that allows to consider antibodies to 5-NT as additional marker of lupoid nephropathy. Especially high levels of antibodies to GDA were founded in SLE patients with hepar lesion ($p = 0,024$) and in significant cytopenic syndrome ($p = 0,039$). Presence of autoantibodies to enzymes of purine metabolism is the evidence of depth of disturbances of anabolic and destructive processes in RA and SLE patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antibodies, purine metabolism

Ревматические заболевания (РЗ) занимают важное место в структуре заболеваемости населения и имеют огромное социально-экономическое значение [4]. Хроническое прогрессирующее, нередко инвалидизирующее течение большинства РЗ ставит перед врачами задачу возможно более ранней клинико-лабораторной диагностики. Однако распознавание РЗ на ранней стадии представляет значительные трудности (не найдено строго специфичных лабораторных тестов, при диагностике РЗ следует опираться только на сочетание многих клинических и лабораторных признаков и т.д.). В связи с этим остается актуальной проблема как ранней диагностики

начальных проявлений активации и прогрессирования патологического процесса, так и своевременной диагностики поражения отдельных органов и систем у ревматических больных [2].

В настоящий момент сохраняется интерес к изучению метаболизма пуриновых соединений в норме и при патологии [1]. Это связано не только со значением данного цикла в обмене нуклеиновых кислот, но и с той важной биологической ролью, которую выполняют его отдельные, составные части: ферменты и промежуточные субстраты. Так хорошо известно, что с активностью ряда ферментов гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ) связаны процессы со-

зревания Т-клеток и развитие Т-клеточного иммунитета в организме, процессы деградации пуринового нуклеозида – гуанозина, обладающего выраженными регуляторной и физиологической активностями. В то же время процессам аутоантителообразования к ферментам гуаниновой ветви ПМ при РЗ уделяется значительно меньшее внимание. В связи с этим представляется перспективным комплексное исследование у больных системными РЗ антител к основному энзиму гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ) – гуаниндезаминазе (ГДА), также антител к 5'-нуклеотидазе (5'-НТ) и пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ), принимающих участие в распаде гуанозина.

Целью работы явилась разработка дополнительных критериев иммунодиагностики висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) с использованием иммобилизованных антигенных наносистем (АНС) на основе пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ, ЕС 2.4.2.1), 5'-нуклеотидазы (5'-НТ, ЕС 3.1.3.5) и гуаниндезаминазы (ГДА, ЕС 3.5.4.3) в качестве антигенной матрицы.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 30 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови (группа контроля), 89 больных РА и 60 больных СКВ. Диагноз РА и СКВ ставился на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. [5] и критериев Американской ревматологической ассоциации, пересмотренных в 1982 году и дополненных Американской коллегией ревматологов в 1997 г. [6], соответственно.

Под наблюдением находились 89 больных РА, из которых 63 (70,8%) женщины и 26 (29,2%) мужчин. Средний возраст больных – $48,9 \pm 13,2$ года. Инвалидность по основному заболеванию (РА) установлена у 34 (38,2%) больных. Средняя продолжительность РА составила $11,14 \pm 2,33$ года. I (минимальная) степень активности выявлена у 17 (19,1%), II (умеренная) – у 64 (71,9%) и III (максимальная) – у 8 (9%) больных РА.

На основании результатов проведенного комплексного клинико-инструментального и иммуно-биохимического обследования больных РА внесуставные проявления выявлены у 34 (38,2%) пациентов. Наиболее часто отмечались поражения ретикуло-эндотелиальной системы (анемия, полиаденопатия, спленомегалия) – у 12 (35,29%); почек (нефрит, гломерулосклероз) – у 12 (35,29%); сердца (миокардит, миокардиодистрофия) – у 11 (32,35%) больных; легких (адгезивный плеврит, пневмосклероз) – у 5 (14,71%); полинейропатия – у 7 (20,59%); ревматоидный васкулит отмечен у 8 (23,53%) больных.

Наиболее часто у больных РА наблюдался суставной синдром, характеризующийся симметричным поражением суставов, включающий утреннюю скованность, боли при движениях и при пальпации, ограничение движений в пораженных суставах и их припухлость. Чаше поражались мелкие суставы ки-

стей и стоп, лучезапястные и коленные суставы. У большинства больных (91,01%) выявлялся полиартрит. У 65 (73,03%) больных в крови методом латекс-агглютинации был обнаружен ревматоидный фактор (РФ) класса IgM.

Также под наблюдением находилось 60 больных СКВ. Средний возраст больных СКВ составил $36,32 \pm 15,27$ (M $\pm$ SD) лет, средний возраст лиц контрольной группы (30 доноров крови) – $26,0 \pm 5,56$ лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%). Продолжительность СКВ составила $7,97 \pm 7,36$ лет, возраст дебюта болезни $28,5 \pm 13,2$ лет.

Активность СКВ оценивалась с помощью индексов SLEDAI (исходный показатель, M $\pm$ SD: $8,9 \pm 5,7$; 95% доверительный интервал для M – $7,5 \dots 10,4$) и ECLAM (исходный показатель, M $\pm$ SD: $5,3 \pm 2,8$; 95% доверительный интервал для M – $4,6 \dots 6,0$), а также по критериям, предложенным В.А. Насоновой (1985 г.): низкая – 9, умеренная – 34, высокая – 17 человек. Повреждение (необратимые изменения в состоянии здоровья) измерялось с помощью индекса SLICC/ACR (исходный показатель, M $\pm$ SD: $1,9 \pm 1,7$; 95% доверительный интервал для M – $1,5 \dots 2,4$). При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 2 пациентов имело место острое течение СКВ, у 44 – подострое, у 14 – хроническое.

Объектом исследований служила сыворотка крови. Для определения активности 5-НТ использовалась методика, предложенная Wood R., Williams D. (1981), основанная на измерении количества неорганического фосфора в результате дефосфорилирования АМФ под влиянием 5'-НТ. Активность ПНФ определялась по методике Robertson B.C. и Hoffe P.A. (1973). Для определения активности гуаниндезаминазы использовалась методика Caraway W.T. (1966), основанная на колориметрическом определении свободного аммиака, образующегося при дезаминировании гуанина в ксантин, с использованием цветной реакции Бертелота.

Антитела к ПНФ, 5-НТ и ГДА выявляли твердофазным иммуноферментным анализом в модификации Гонтаря И.П. и соавт. (2002) с использованием АНС, для получения которых применяли метод эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала и соответствующей антигенной матрицы.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительно нами были определены оптимальные условия получения и применения АНС:

1) АНС создавались на основе 20% полиакриламидного геля и представляли собой гранулы сферической формы размером 10–100 мкм;

2) антигенную матрицу АНС формировали, используя водные растворы антигенов: оптимальная концентрация для 5-НТ составила 100 мкг/мл, для ПНФ – 50 мкг/мл, для ГДА – 20 мкг/мл;

3) изучение влияния времени хранения на АНС с белковой матрицей показало, что максимальное количество белка удаляется

из полиакриламидных гранул на 2–3 сутки хранения, а затем процесс резко замедляется; общее количество антигена, оставшееся в гранулах после 6 суток хранения, составило в среднем 96,6%, после 30 суток – 95,3%;

4) потери иммобилизованного антигена из АНС изучали при температуре + 4,20 и 37°C; реальные потери белка при максимальной температуре составили 0,095%. По-видимому, на поверхности гранул АНС имеются молекулы антигена, частично включенные в пространственную решетку геля, а при хранении и воздействии разных температур полиакриламидный гель несколько набухает, что и приводит к потерям белка.

Содержание антител к ферментам ПМ у здоровых лиц (контрольная группа)

Предварительно, установив среднюю концентрацию антител к изучаемым ферментам в 30 донорских сыворотках, вычислили уровень нормальных показателей оптической плотности ($M \pm 3\sigma$). Значения оптической плотности 0,08 е.о.п. для 5-НТ,

0,097 е.о.п. для ПНФ и 0,072 е.о.п. для ГДА (в ELISA-тесте с использованием АНС) были приняты за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными по соответствующим антителам).

Содержание антител к ферментам ПМ у больных ревматоидным артритом

Количество больных РА с повышенным уровнем антител к 5'-НТ составило 53,9% (48 человек), к ПНФ – 59,5% (53 человек), к ГДА – 44,9% (40 человек). У больных РА (при поступлении на лечение) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА ($p < 0,0001$). По окончании курса стационарного лечения, на фоне улучшения клинического состояния больных, содержание антител к 5-НТ и ПНФ существенно уменьшилось ($i < 0,001$), но, тем не менее, оставалось выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Также была отмечена тенденция к снижению уровня антител к ГДА ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели уровня антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА в сыворотке крови больных РА ($n = 89$) и СКВ ($n = 60$) до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Контингент обследуемых	Антитела к 5-НТ		Антитела к ПНФ		Антитела к ГДА	
	А	Б	А	Б	А	Б
Здоровые	0,027 $\pm$ 0,0164		0,032 $\pm$ 0,0219		0,023 $\pm$ 0,0164	
РА	0,123 $\pm$ 0,051	0,076 $\pm$ 0,032	0,137 $\pm$ 0,052	0,082 $\pm$ 0,034	0,075 $\pm$ 0,029	0,069 $\pm$ 0,035
СКВ	0,131 $\pm$ 0,083	0,088 $\pm$ 0,065	0,361 $\pm$ 0,092	0,102 $\pm$ 0,058	0,183 $\pm$ 0,084	0,129 $\pm$ 0,076

Примечание: А – до лечения; Б – после лечения

Клинико-лабораторное многообразие РА обусловили целесообразность более детального рассмотрения изучаемых показателей в зависимости от различных клинических форм заболевания. Примечательно, что проведение дисперсионного анализа позволило выявить зависимость уровней антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА от выраженности ревматоидного васкулита ($p = 0,006$, $p = 0,005$, $p = 0,002$, соответственно); уровней Ат к 5-НТ и Ат к ПНФ от тяжести поражения органов сердечно-сосудистой системы (ССС) ($p = 0,041$, $p = 0,017$, соответственно); уровней антител к 5-НТ и антител к ПНФ от тяжести поражения почек ($p = 0,017$, $p < 0,0001$, соответственно), а также зависимость уровней антител к ПНФ и антител к ГДА от тяжести поражения печени ($p = 0,007$, $p = 0,001$, соответственно).

Следует отметить, что ревматоидный васкулит отмечался значительно чаще

в группах больных с повышенным содержанием всех исследуемых антител (для антител к 5-НТ χ^2 с поправкой Йетса = 5,61, $p = 0,0179$; для антител к ПНФ χ^2 с поправкой Йетса = 4,27, $p = 0,0388$; для антител к ГДА χ^2 с поправкой Йетса = 8,46, $p = 0,0036$).

Содержание антител к ферментам ПМ у больных системной красной волчанкой

При поступлении на лечение больных СКВ (группа в целом) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания антител к ПНФ, 5-НТ и ГДА ($p = 0,005$, $p = 0,009$, $p < 0,001$ соответственно дисперсионный анализ в варианте с неравными дисперсиями) (табл. 1). При анализе содержания антител к изучаемым ферментам были выявлены статистически значимые корреляции с показателями активности СКВ (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции уровня антител к ПНФ, 5-НТ и ГДА со значениями индексов активности СКВ (SLEDAI и ECLAM)

Показатель	SLEDAI		ECLAM	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Антитела к ПНФ (Ед)	0,317	0,012	0,328	0,012
Антитела к 5-НТ (Ед)	0,325	0,017	0,344	< 0,001
Антитела к ГДА (Ед)	0,407	0,011	0,372	0,009

Антитела к ПНФ были выявлены у 25 (41,7%) больных СКВ и коррелировали со снижением активности ПНФ в сыворотке крови ($r = -0,72$; $p < 0,001$). В группе больных СКВ, имеющих повышенные уровни антител к ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек (χ^2 с поправкой Йетса = 7,34, $p = 0,006$) и сердечно-сосудистой системы (χ^2 с поправкой Йетса = 3,78, $p = 0,048$). Несколько чаще, но статистически незначимо, у больных с наличием анти-ПНФ отмечалось поражение мышц ($p = 0,064$). Более частое обнаружение антител к ПНФ у больных СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика уровня антител к ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при СКВ. Наряду с этим, при анализе подгрупп больных СКВ с продолжительностью заболевания менее 1 года антитела к ПНФ были обнаружены у 40% (2 из 5) больных.

Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к 5-НТ составило 53,3% (32 человека). Анализ связей уровня антител к 5-НТ с лабораторными показателями позволил выделить ряд статистически значимых корреляций: с протеинурией ($r = 0,27$; $p = 0,039$), лейкоцитурией ($r = 0,35$; $p = 0,012$) и эритроцитурией ($r = 0,29$; $p = 0,026$), что позволяет рассматривать антитела к 5-НТ в качестве дополнительного индикатора волчаночной нефропатии. Сравнение между собой групп больных СКВ, позитивных и негативных по наличию антител к 5-НТ, продемонстрировало статистически достоверное увеличение частоты выявления признаков поражения почек ($p = 0,032$) и ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) ($p = 0,021$). Среди пациентов с наличием антител к 5-НТ была отмечена большая доля больных с наличием васкулопатии ($p = 0,053$). Несколько чаще, но статистически недостоверно, у больных СКВ с наличием антител к 5-НТ отмечались признаки поражения вегетативной нервной системы ($p = 0,115$).

Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к ГДА составило

46,7% (28 человек). При СКВ отмечена положительная корреляция уровня антител ГДА со значениями индекса SLEDAI ($r = 0,361$) и отрицательная корреляция с биохимической активностью гуаниндезаминазы в сыворотке крови ($r = -0,35$). Наиболее высокие уровни антител к ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ($p = 0,024$) и у больных с выраженным цитопеническим синдромом ($p = 0,039$).

В патогенезе воспалительных РЗ важную роль играют разнообразные иммунологические нарушения, которые в значительной степени определяют клинический вариант, характер течения и прогноз данного заболевания. Большое количество антител, направленных против различных антигенов и клеточных структур, часто ассоциируется с определенными клиническими проявлениями РЗ и используется в клинической практике для диагностики конкретного заболевания и выделения сходных по патогенезу и прогнозу клинических подклассов [3].

В настоящем исследовании нам впервые удалось продемонстрировать связь ферментных и иммунных механизмов развития ревматоидного артрита через выработку антител к основным ферментам гуаниновой ветви пуринового катаболизма (5-НТ, ПНФ и ГДА). Достаточный процент положительных результатов определения антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА у больных РА и СКВ позволяет предположить, что механизм образования аутоантител к данным ферментам должен подчиняться общим закономерностям индукции аутоантител при аутоиммунной патологии.

Было установлено, что ревматоидный васкулит отмечается значительно чаще в группах больных РА с повышенным содержанием всех исследуемых антител (для антител к 5-НТ $p = 0,0179$; для антител к ПНФ $p = 0,0388$; для антител к ГДА $p = 0,0036$). Кроме того, сравнение между собой групп больных РА, позитивных и негативных по антителам к 5-НТ, продемонстрировало большую тяжесть поражения почек, сердца и органов РЭС ($p < 0,05$) у больных, имевших антитела к 5-НТ. Определенный интерес вызывает связь данных клинических

проявлений и известными, по данным литературы, симптомами у больных с наличием антинуклеарных антицитоплазматических антител, которые чаще обнаруживаются именно при тяжелых формах РА, протекающих с синдромами Фелти и Шегрена, а также при некоторых системных васкулитах. Показано, что анти-ANCA встречаются у 30% больных РА с поражением почек и только у 9% пациентов, не имеющих нефропатии, а также часто коррелируют с тяжестью почечного поражения. Учитывая то, что 5-НТ является цитоплазматическим энзимом, связанным с клеточной мембраной, можно подтвердить высказанные ранее предположения, что антитела к 5-НТ являются отдельным видом антицитоплазматических антител, определяемых при РА.

В патогенезе разнообразных почечных нарушений при РЗ могут играть роль иммунные комплексы и антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Мезангиальный нефрит с депозитами IgA и IgM связывают с высокими уровнями ревматоидных факторов, принадлежащих к данным классам иммуноглобулинов. Отмечено, что больные РА с поражением почек чаще серопозитивны по перинуклеарным антинейтрофильным цитоплазматическим антителам по сравнению с больными без нефропатии. Более частое обнаружение антител к 5-НТ и ПНФ у больных РА и СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика антител к 5-НТ и ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при РА и развитии нефрита при СКВ.

Учитывая то, что определение антител к индивидуальным антигенам методом иммуноферментного анализа с использованием иммобилизированной формы антигена обладает большей чувствительностью и специфичностью для целого ряда ревматических заболеваний по сравнению с классическим вариантом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунофлюоресценцией (ИФЛ), дающей информацию только об их локализации в клетке, можно надеяться, что определение антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА расширит возможности лабораторной диагностики РА и СКВ.

Выводы

Выявленная достоверная зависимость между количеством антител к 5-НТ, ПНФ, ГДА и клиническими вариантами РА и СКВ может быть связана с теми обстоятельствами, что более высокие значения антител к данным ферментам коррелируют с более тяжелым течением воспалительных РЗ, характеризующимся большей иммуноло-

гической активностью. Другой возможной причиной зависимости клинических проявлений РА и СКВ от уровня антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА могут быть особенности иммунопатологических реакций в различных органах и тканях. Показатели ферментативной активности и содержания антител к ферментам гуаниновой ветви ПМ могут использоваться в диагностике ранних клинических проявлений РА и СКВ, а также в качестве дополнительного критерия оценки эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Зборовский А.Б. Клинико-диагностическое значение исследования активности ферментов гуаниловой ветви пуринового метаболизма у больных анкилозирующим спондилоартритом / Е.Э. Мозговая, В.Ф. Мартемьянов, О.П. Слюсарь, М.Ю. Стажаров, С.А. Бедина. // Терапевтический архив. – 2010. – № 4. – С. 48–52.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним ревматоидным артритом // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 24. – С. 1610–1614.
3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: Пособие для врачей. – СПб.: Человек, 2006. – 128 с.
4. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №2. – С. 4–10.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. – 2010. – №69. – P. 1580–8.
6. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. – 1997. – Vol. 40, № 9. – P. 1725.

References

1. Zborovskij A.B., Mozgovaja E.Je., Martem'janov V.F., Sljusar' O.P., Stazharov M.Ju., Bedina S.A. *Terapevticheskij arhiv*, 2010, no. 4, pp. 48–52.
2. Karateev D.E., Luchihina E.L., Togizbaev G. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2008, no. 24, pp. 1610–1614.
3. Lapin S.V., Totoljan A.A. *Immunologicheskaja laboratornaja diagnostika revmaticheskikh zabolevanij: Posobie dlja vrachej*. [Immunological laboratory diagnostics of rheumatic diseases: A grant for doctors]. SPb.: Chelovek, 2006, 128 p.
4. Folomeeva O.M., Jerdes Sh. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2006, no. 2., pp. 4–10.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–8.
6. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 1997. Vol. 40, no. 9. pp. 1725.

Рецензенты:

Бакумов П.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Бабаева А.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.