

ЭНЗИМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРОЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Мартемьянов В.Ф., ¹Бедина С.А., ¹Стажаров М.Ю., ¹Мозговая Е.Э., ¹Зборовская И.А.,
¹Галаева О.Ю., ¹Золотарева Н.М.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук, Волгоград, Россия (400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76), e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

В лизатах лимфоцитов и эритроцитов 55 больных ревматоидным артритом (РА) с длительностью болезни не более 1 года и 57 больных остеоартрозом (ОА) с длительностью болезни до 2 лет определены активности аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5'-нуклеотидазы (5'-НТ). Проведенные исследования показали, что у больных РА, по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и ниже активность АД, в лизатах эритроцитов выше активность всех ферментов; у больных ОА в лизатах лимфоцитов выше активность АД, в лизатах эритроцитов выше активность АДА, АМФДА, АД. Выявлены определенные зависимости активности ферментов в обеих биологических средах в зависимости от степени активности процесса у больных РА и от синовита у больных ОА. Сравнительные исследования показали, что у больных ОА, по сравнению с больными РА, в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и выше АД, в эритроцитах ниже активность всех ферментов. Подобные энзимные различия в комплексе с клинико-инструментальными данными, учетом выхода активности ферментов за референтные пределы здоровых лиц, максимальных и минимальных величин активности ферментов способствуют дифференциации изученных нозологий на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза, адениндезаминаза, 5'-нуклеотидаза, пуриновый метаболизм, лизаты лимфоцитов, лизаты эритроцитов, ранний ревматоидный артрит, ранний остеоартроз.

ENZYMATIC STUDIES WITH THE DIFFERENTIATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AT EARLIER STAGES OF THE DISEASE

¹Martemyanov V.F., ¹Bedina S.A., ¹Stazharov M.Y., ¹Mozgovaya E.E., ¹Zborovskaya I.A.,
¹Galaeva O.Y., ¹Zolotareva N.M.

¹Federal State Budgetary Institution « Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology» under the Russian Academy of Medical Sciences(400138, Volgograd, street Zemlyachki, 76), e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

In lysates of lymphocytes and erythrocytes 55 patients with rheumatoid arthritis (RA) with long-duration of the disease is not more than 1 year and 57 patients with osteoarthritis (OA) with the sickness period up to 2 years defined activity adenosindezaminazy (ADA), AMF-desaminase (AMTDA), adelantamentu (HELL), 5-nucleotidase (5-HT). Studies have shown that patients with RA compared with healthy, in lysates of lymphocytes higher activity of HELL, AMTDA, 5-HT, and lower activity HELL, in lysates of erythrocytes higher the activity of all enzymes; in patients with OA in lysates of lymphocytes above activity HELL, in lysates of erythrocytes higher activity of HELL, AM-FDA HELL. Identified certain dependencies of activity of enzymes in both biological environments depending on the degree of the process activity in patients with RA and from synovitis in patients with OA. Comparative studies have shown that patients with OA, compared with patients with RA, in lymphocytes activity is lower HELL, AMTDA, 5-HT, and above HELL, in erythrocytes below the activity of enzymes. Such enzymatic differences in combination with clinical and instrumental data, given the output of activity of enzymes for reference within healthy individuals, maximum and minimum values of activity of enzymes that promote differentiation studied nosologies in the early stages of the disease.

Keywords: adenosine deaminase, AMP-deaminase, adenine deaminase, 5'-nucleotidase, purine metabolism, lysates lymphocytes early rheumatoid arthritis rheumatoid arthritis, early osteoarthritis.

Несмотря на широкую распространенность и многообразие ревматических заболеваний суставов, в клинической практике наиболее часто приходится встречаться с остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). И если диагностика и дифференциальная диагностика этих заболеваний в развернутых стадиях болезни на основе комплексных

клинико-инструментальных и параклинических методов исследований не вызывает значительных затруднений, то дифференциация ОА и РА на ранних стадиях болезни с продолжительностью до 1-2 лет представляет определенные трудности из-за схожести клинических проявлений заболеваний, малой значимости рентгенологических признаков поражений суставов и параклинических данных. Исходя из этого, нам представляется, что поиск новых параклинических показателей, способствующих дифференциации ОА и РА на ранних стадиях заболеваний, является актуальным и перспективным направлением. В нашей работе представлены результаты активности ферментов пуринового метаболизма (ПМ): аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5'-нуклеотидазы (5'-НТ) в лизатах эритроцитов и лимфоцитов больных РА с длительностью болезни до 1 года и больных ОА с длительностью болезни до 2 лет.

Цель исследования. Изучить активность АДА, АМФДА, АД и 5'-НТ в лизатах лимфоцитов и эритроцитов больных РА с длительностью болезни до 1 года и больных ОА с длительностью болезни до 2 лет в зависимости от клинических особенностей заболеваний и выявить энзимные различия крови, способствующие дифференциации РА и ОА на ранних стадиях заболеваний.

Материал и методы. Под наблюдением находились 112 больных, из которых 55 больных РА с длительностью болезни до 1 года, и 57 больных ОА с длительностью болезни до 2 лет. В дальнейшем группа больных РА будет именоваться как больные с ранним ревматоидным артритом (РРА), а больные ОА – как больные с ранним ОА (РОА), а больные ОА – как больные с ранним ОА (РОА). Контингент больных РРА был представлен 40 (72,7%) женщинами и 15 (27,3%) мужчинами. Средний возраст больных ($M \pm m$) – $48,1 \pm 0,4$ года, длительность болезни – $5,4 \pm 0,4$ месяца. Диагностика РРА проводилась на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), исходя из 10-ти балльной системы, где для постановки диагноза требуется не менее 6 баллов [6, 3]. Главными критериями включения больных в исследование были: информированное согласие, возраст 19-65 лет, наличие не менее 6 баллов по критериям предложенной ACR/EULAR [3], длительность болезни не менее 12 месяцев, не менее чем I стадия поражения суставов по Штейнброккеру [1]. В исследование не входили больные с сопутствующими внутренними болезнями, недифференцированным артритом, злокачественными новообразованиями, лица, злоупотребляющие алкоголем. Активность ревматоидного процесса оценивалась по индексу DAS-28, рекомендованному EULAR и Ассоциацией ревматологов России [4]. I степень активности процесса определялась у 12 (21,8%) больных, II степень — у 25 (45,5%) и III степень — у 18 (32,7%) больных. I стадия поражения суставов установлена у 36 (65,5%) больных, II стадия — у 19 (34,5%). Системные поражения выявлены у 6 (10,9%) больных, полиартрит – у 43 (78,2%) больных.

Контингент больных РОА был представлен 57 больными, из которых 41 (71,9%) женщина и 16 (28,1%) мужчин. Диагностика ОА проводилась на основании диагностических критериев АСР [7]. Средний возраст больных – $46,3 \pm 0,5$ лет, длительность болезни по амнестическим данным – $10,9 \pm 0,6$ месяцев. В исследование включались больные в возрасте 35-65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний внутренних органов. I стадия поражения суставов по Келлегрелу-Лоуренсу [5] определялась у 45 (78,9%) больных, II стадия — у 12 (21,1%). Явления синовита клинически были выражены у 35 (61,4%) больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Выделение лимфоцитов и эритроцитов из венозной крови проводилось по методике Воуш (1980) с использованием лимфосепа в градиенте плотности 1,075-1077 г/л [8]. Определение активности АДА, АМФДА, АД проводилось спектрофотометрически по оригинальным методикам по количеству аммиака (азота), высвобождающегося в ходе катализируемых реакций, а активность 5'-НТ – по количеству неорганического фосфора [2]. Активность ферментов в лизатах лимфоцитов выражали в нмоль/мин/мл, содержащей 1×10^7 клеток (до лизиса), в эритроцитах – в нмоль/мин/мл, содержащей 1×10^9 клеток.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0». При сравнении независимых групп использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица) методы, зависимых групп – критерии Стьюдента и Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Статистически значимых различий ферментной активности в лизатах лимфоцитов и эритроцитов здоровых людей в зависимости от пола и возраста выявлено не было, и поэтому исследования у больных РОА и РРА проводились без учета этих факторов.

У больных РРА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов (табл. 1) выше активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и ниже активность АД (все $p < 0,001$), в лизатах эритроцитов (табл. 2) выше активность всех ферментов (все $p < 0,001$). Учитывая возможное влияние активности процесса на ферментные показатели крови, нами были проведены исследования активности ферментов у больных РРА с различной степенью активности процесса. По сравнению со здоровыми, у больных РРА с I степенью активности процесса в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, 5'-НТ и ниже АД (все $p < 0,001$), в лизатах эритроцитов выше активность АДА, АМФДА (все $p < 0,001$), 5'-НТ ($p < 0,01$), ниже АД ($p < 0,001$); у больных РРА с II степенью в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и ниже АД (все $p < 0,001$), в эритроцитах выше активность АМФДА, ($p < 0,001$); у больных РРА с III степенью в лимфоцитах выше активность АМФДА ($p < 0,001$), АД ($p < 0,05$), 5'-НТ ($p < 0,001$), в эритроцитах выше активность АД, АМФДА, 5'-НТ и ниже

активность АДА (все $p < 0,001$).

Анализ показал, что чем выше степень активности у больных РРА, тем в лимфоцитах выше активность АМФДА, 5'-НТ и ниже АДА, в эритроцитах выше активность АМФДА, 5'-НТ и АД, ниже – АДА. Между всеми степенями активности процесса выявлены статистически значимые энзимные различия. Наличие системности поражений, ревматоидного фактора, тяжелой стадии поражения суставов обуславливают в лимфоцитах и эритроцитах более низкую активность АДА и более высокую – АМФДА, 5'-НТ и АД.

У больных РОА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов выше активность АД ($p < 0,001$), в эритроцитах выше активность АДА ($p = 0,004$), АМФДА ($p = 0,038$), АД ($p = 0,037$). По сравнению со здоровыми, у больных РОА с синовитом в лизатах лимфоцитов выше активность 5'-НТ ($p = 0,006$), АД ($p < 0,001$), в эритроцитах выше активность всех ферментов: АДА ($p < 0,001$), АМФДА ($p = 0,005$), АД ($p < 0,001$), 5'-НТ ($p = 0,048$); у больных РОА без синовита активность всех ферментов не имеет статистически значимых различий ($p > 0,05$). Сравнительный анализ показал, что у больных РОА (всей группы), по сравнению с больными РРА (всей группы), в лимфоцитах (табл. 1) ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и выше – АД (все $p < 0,001$), в эритроцитах ниже активность всех ферментов ($p < 0,001$). Но, учитывая существенное влияние на ферментные показатели при РРА активности процесса, а при РОА – наличие синовита, мы провели сравнительные исследования с учетом этих факторов. Так, у больных РОА с синовитом, по сравнению с больными РРА с I степенью, в лимфоцитах ниже активность АДА ($p < 0,001$), 5'-НТ ($p = 0,032$), выше АД ($p < 0,001$); по сравнению с больными РРА с II степенью в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и выше активность АД (все $p < 0,001$), в эритроцитах ниже активность всех ферментов ($p < 0,001$); по сравнению с больными РРА с III степенью в лимфоцитах выше активность АДА, ниже АМФДА, АД, 5'-НТ (все $p < 0,001$). У больных РОА с синовитом, по сравнению с больными РРА (всей группы), в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ (все $p < 0,001$), в эритроцитах – ниже активность всех ферментов АДА (все $p < 0,001$). У больных РОА без синовита, по сравнению с больными РРА (всей группы) в лимфоцитах ниже активность АДА ($p = 0,003$), АМФДА ($p < 0,001$), 5'-НТ ($p < 0,001$) и выше АД ($p < 0,001$).

Таблица 1

Активность ферментов в лизатах лимфоцитов больных РРА и РОА

Контингент	Кол-во б-ых	Стат. показ-ли	АДА	АМФДА	АД	5'-НТ
Больные РРА (вся группа)	55	М σ	53,0 8,52	3,68 0,25	1,65 0,34	42,7 3,24

		m	1,15	0,03	0,05	0,44
		Мин-Макс	34,3-64,7	3,2-4,2	1,22-2,32	37,5-50,1
РРА – I степень активности	12	M	55,8	3,44	1,52	39,6
		σ	2,70	0,13	0,12	1,17
		m	0,78	0,04	0,03	0,34
РРА – II степень активности	25	M	58,8	3,60	1,39	42,6
		σ	2,88	0,12	0,12	2,80
		m	0,58	0,02	0,03	0,56
РРА – III степень активности	18	M	43,1	3,96	2,09	44,8
		σ	7,47	0,18	0,10	3,17
		m	1,76	0,04	0,02	0,75
Больные РОА (вся группа)	57	M	47,5	3,26	2,27	37,3
		σ	1,53	0,18	0,26	1,70
		m	0,20	0,02	0,03	0,23
		Мин-Макс	43,8-50,9	3,0-3,7	1,72-2,66	34,0-42,0
Больные РОА с синовитом	35	M	48,0	3,33	2,43	37,8
		σ	1,57	0,19	0,12	1,75
		m	0,27	0,03	0,02	0,30
Больные РОА без синовита	22	M	46,8	3,15	2,00	36,6
		σ	1,13	0,12	0,18	1,34
		m	0,24	0,03	0,04	0,28
Здоровые	30	M	46,4	3,24	1,95	36,6
		σ	4,68	0,49	0,26	1,63
		m	0,85	0,09	0,05	0,30
		M-2 σ	37,0	2,26	1,43	33,3
		M+2 σ	55,8	4,22	2,47	39,9

Таблица 2

Активность ферментов в лизатах эритроцитов больных РРА и РОА

Контингент	Кол-во б-ых	Стат. показ-ли	АДА	АМФДА	АД	5'-НТ
Больные РРА (вся группа)	55	M	42,5	39,0	19,0	48,5
		σ	9,65	8,12	6,18	5,42
		m	1,30	1,09	0,83	0,73
		Мин-Макс	26,8-58,3	27,5-55,9	8,8-23,7	38,0-60,0
РРА – I степень активности	12	M	54,3	29,9	9,53	43,2
		σ	2,98	1,53	0,49	3,19
		m	0,86	0,44	0,14	0,92
РРА – II степень активности	25	M	45,3	36,0	18,7	47,2
		σ	4,12	2,33	1,72	3,72
		m	0,82	0,47	0,34	0,74
РРА – III степень активности	18	M	30,6	49,1	25,9	53,7
		σ	2,35	4,59	1,72	4,06
		m	0,55	1,08	0,41	0,96
Больные РОА (вся группа)	57	M	37,3	23,6	13,6	40,5
		σ	1,53	1,14	1,03	1,96
		m	0,20	0,15	0,14	0,26
		Мин-Макс	34,5-41,3	21,5-26,0	11,5-15,7	37,0-45,0
Больные РОА с синовитом	35	M	37,9	24,1	14,2	41,2
		σ	1,66	1,19	0,77	1,88
		m	0,28	0,20	0,13	0,32
Больные РОА без	22	M	36,5	23,0	12,7	39,4

синовита		σ	0,71	0,67	0,70	1,56
		m	0,15	0,14	0,15	0,33
Здоровые	30	M	35,9	22,5	12,9	39,6
		σ	2,75	2,92	1,20	3,94
		m	0,50	0,53	0,22	0,72
		M+2 σ	38,4-41,4	16,7-28,3	10,5-15,3	31,7-47,5

Таким образом, проведенные исследования выявили достаточно много энзимных различий между больными РРА и РОА с учетом и без учета клинических особенностей заболеваний. Однако среднестатистические величины дают лишь общее представление об изменениях активности ферментов – на основании их трудно дифференцировать заболевания у конкретного больного. Проблему несколько облегчает ориентировка на показатели активности, выходящие за референтные величины ($M \pm 2\sigma$) здоровых людей. Так, у больных РРА в лимфоцитах за верхние референтные пределы (условную норму) выходят показатели активности АДА в 63,3% случаев, 5'-НТ в 74,5%, за нижние – АД в 40% случаев, в эритроцитах – за верхние границы показатели активности АДА (в 61,8%), АМФДА (в 94,5%), АД (в 78,2%), 5'-НТ (в 61,8%) случаев, за нижние границы выходят показатели активности АДА (в 18,2%), АД (в 21,8%) случаев. У больных РОА в лимфоцитах за верхние границы выходят только показатели активности АД в 40% случаев, 5'-НТ в 10,5%; в эритроцитах за верхние границы выходят только показатели активности АД (в 5,3% случаев), а за нижние не выходит ни один показатель. Дифференциально-диагностический комплекс энзимных различий нозологий существенно может дополнить учет максимальных и минимальных величин активности ферментов, полученных нами в результате исследований (табл. 3).

Таблица 3

Выход за референтные пределы (в %) активности энзимов больных РРА и РОА, минимальные и максимальные величины активности энзимов

Контингент	Энзимы	Выход за верхние границы, M+2 σ (%)	Выход за нижние границы, M-2 σ (%)	минимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл	максимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл
ЛИМФОЦИТЫ					
Больные РРА (55)	АДА	63,6	-	34,3	64,7
	АМФДА	-	-	3,2	4,2
	АД	-	40	1,22	2,32
	5'-НТ	74,5	-	37,5	50,1
Больные РОА (57)	АДА	-	-	43,8	50,9
	АМФДА	-	-	3,0	3,7
	АД	28,1	-	1,72	2,66
	5'-НТ	10,5	-	34,0	42,0
ЭРИТРОЦИТЫ					
Больные РРА (55)	АДА	61,8	18,2	26,8	58,3
	АМФДА	94,5	-	27,5	55,9
	АД	78,2	21,8	8,8	23,7

	5'-НТ	81,8	-	38,0	60,0
Больные РОА (57)	АДА	-	-	34,5	41,3
	АМФДА	-	-	21,5	26,0
	АД	5,3	-	11,5	15,7
	5'-НТ	-	-	37,0	45,0

Результаты проведенных исследований показали, что на ранних стадиях РА и ОА, помимо общих клинических проявлений, особенно при нетипичном развитии заболеваний, имеется и много общего в изменениях активности ферментов пуринового метаболизма. Как при РРА, так и при РОА активность изученных ферментов в большинстве случаев меняется в одном направлении – в сторону повышения. При РРА изменения активности в количественном аспекте выражены сильнее, чем при РОА; исключением стала лишь активность АД в лимфоцитах у больных РРА, где в 40% случаях она оказалась ниже, а у больных РОА – выше (28,1%), чем у здоровых ($p < 0,001$). Объяснить подобную ситуацию можно патогенетическими особенностями рассматриваемых заболеваний: если при РА в патогенезе принимают участие иммунные, воспалительные и в меньшей степени дегенеративные процессы, то при ОА патогенетические механизмы включают в себя метаболические нарушения в первую очередь, во вторую – воспалительные процессы и, возможно, иммунные нарушения (выраженность которых значительно меньше, чем при РА). Учитывая, что ферменты весьма чувствительный индикатор метаболических процессов, можно понять причины более выраженных энзимных изменений при РА по сравнению с ОА. Выявленные энзимные различия можно использовать в дифференциации РРА и РОА только в случаях исключения иных ревматических заболеваний суставов. Таким образом, анализируя результаты исследований, учитывая выход показателей активности за референтные пределы здоровых людей, максимальные и минимальные величины, за диагноз РРА будут свидетельствовать: в лимфоцитах – выход за верхние границы условной нормы ($M \pm 2\sigma$) показателей активности АДА и/или 5'-НТ, за нижние границы активности АД и/или активность АДА выше 51 нмоль/мин/мл, АМФДА выше 3,7 нмоль/мин/мл, 5'-НТ (выше 42 нмоль/мин/мл), активность АД за верхние границы нормы активности АДА и/или АМФДА, 5'-НТ, за нижние границы – активности АДА, АД и/или активность АДА выше 41,3 нмоль/мин/мл, АМФДА – выше 26,0, АД – выше 15,7, 5'-НТ – выше 45 нмоль/мин/мл.

За диагноз РОА будут свидетельствовать следующие данные. В лимфоцитах – показатели активности АДА, АМФДА в пределах условной нормы, выход за верхние границы нормы активности АД и/или активность АМФДА ниже 3,2 нмоль/мин/мл, 5'-НТ ниже 37,5 нмоль/мин/мл, АД выше 2,32 нмоль/мин/мл; в лимфоцитах эритроцитов – показатели активности АДА, АМФДА, 5'-НТ в пределах нормы, выход за верхние границы активности АД и/или активность АМФДА менее 27,5 нмоль/мин/мл, 5'-НТ ниже 38 нмоль/мин/мл.

Для дифференциации РРА и РОА необязателен весь комплекс изменений энзимной

активности, характерный для того или иного заболевания – достаточно 2-3 показателей в комплексе с клинико-инструментальными данными. Но все-таки чем больше выявленных энзимных различий, свойственных РРА и РОА, тем выше степень достоверности диагноза заболевания.

Выводы

1. У больных с ранним остеоартрозом, по сравнению с больными ранним ревматоидным артритом, в лизатах лимфоцитов ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и выше активность АД, в лизатах эритроцитов ниже активность АДА, АМФДА, 5'-НТ и АД.
2. При дифференциации РРА и РОА целесообразно ориентироваться на величины активности ферментов, выходящих за референтные пределы здоровых лиц, и на максимальные и минимальные величины активности ферментов, полученных нами у больных в процессе исследований.

Список литературы

1. Болезни суставов: Руководство для врачей / Под ред. Мазурова В.И. — СПб.: Спец.Лит, 2008. — С. 394-397.
2. Девятаева Н.М. Клинико-диагностическое значение исследование активности 5'-нуклеотидазы, АМФ-дезаминазы, адениндезаминазы, аденозиндезаминазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной красной волчанкой : дис... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 226 с.
3. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике // Научно-практическая ревматология. – 2011. - № 1. – С.10-15.
4. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 177-178.
5. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 79-85.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Naden R.L., Felson D.T., Aggarwal R., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010.- №. 69.- P. 1580–1588.
7. Altman R., Alarson G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 505-514.
8. Boyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21. — Suppl. 97 (Paper IV) — P. 77-89.

Рецензенты:

Александров А.В., д.м.н., зав. лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.

Заводовский Б.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.