

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА И СЕРОНЕГАТИВНЫЕ СПОНДИЛОАРТРИТЫ

В.А.Вороненко, С.В.Гуляев

Кафедра терапии и профессиональных болезней Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова

Этиология анкилозирующего спондилита - болезни Бехтерева (ББ) - остается неясной. Общепризнанным считается участие в развитии болезни генетических факторов, о чем свидетельствует выявление у подавляющего большинства пациентов HLA-B27 антигена, а также повышенный риск заболевания у родственников больных первой степени родства. Вместе с тем накоплен значительный объем информации, указывающей на возможную роль в патогенезе ББ воспалительного поражения кишечника. Предположение о наличии подобной патогенетической связи было высказано в связи с частой ассоциацией первичных воспалительных заболеваний кишечника - болезни Крона (БК) и хронического язвенного колита (ЯК) - с воспалительным поражением опорно-двигательного аппарата. Спондилоартрит наблюдается у 10-15% больных ЯК и у 15-20% пациентов при БК [1]. Более того, по мнению K. De Vlam с соавт. [2], данные о частоте развития спондилоартропатии при ЯК и БК являются заниженными. Целенаправленный опрос и тщательное обследование 103 больных ЯК и БК показали, что у 30% пациентов имелись боли в спине воспалительного характера, у 10% - синовиты, у 7% - периферические энтезопатии и у 18% обследованных - субклинический сакроилеит [2]. В целом 35% этих больных соответствовали классификационным критериям серонегативных спондилоартропатий (ССА), предложенным Европейской группой по изучению этих заболеваний.

Указанные факты послужили поводом к углубленному изучению состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ББ. Авторы этих исследований [3-7] продемонстрировали наличие у 29-49% больных, не имеющих клинических проявлений поражения кишечника, макроскопических и у 25-62% больных - морфологических признаков хронического воспаления слизистой оболочки толстой и подвздошной кишок. Морфологические изменения включали отек и мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки, нарушение архитектоники ворсинок в виде их деформации, неравномерной высоты с явлениями атрофии крипт. При иммуногистохимическом исследовании слизистой оболочки отмечено существенное увеличение количества плазмочитов, продуцирующих иммуноглобулины различных классов, при этом превалировали Ig M- продуцирующие плазмочиты. Электронномикроскопические исследования позволили выявить в кишечном эпителии увеличение количества М-клеток, специализирующихся на захвате и переносе к лимфоидным фолликулам различных антигенов. В ряде случаев отмечалось нарушение их целостности с повреждением апикальной мембраны перфорирующими лимфоцитами, что может приводить к нарушению барьерной функции кишечного эпителия. Однако наиболее убедительным доводом в пользу гипотезы о патогенетической общности ББ и хронических воспалительных заболеваний кишечника являются данные о возможности при ББ трансформации хронического кишечного воспаления в типичную БК, что было показано в 7% случаев при динамическом наблюдении большой серии больных [12]. Результаты подобных исследований, по мнению их авторов, свидетельствуют о наличии, по крайней мере у части больных ССА, субклинической формы БК, появляющейся

ся преимущественно суставными симптомами.

При ССА отмечается корреляция между хроническим кишечным воспалением и такими показателями активности болезни, как подвижность позвоночника, выраженность сакроилеита или синдесмофитов, уровни СОЭ и С-реактивного белка [8]. Динамическое наблюдение за больными со спондилоартропатиями, включавшее повторную илеоколоноскопию с биопсией, показало, что клиническая ремиссия спондилоартрита, как правило, сопровождается нормализацией морфологической картины в слизистой оболочке кишки, в то время как у больных с сохраняющимся кишечным воспалением наблюдается персистирование суставных проявлений [3,9,10]. Более того, показано, что хронический воспаленный процесс в слизистой оболочке кишки у больных реактивным артритом может выступать в качестве фактора риска развития анкилозирующего спондилита [11,12].

D.Lamarque с соавт. [13] сообщают о выявлении при ББ признаков хронического воспаления в проксимальных отделах кишечника, в частности в слизистой оболочке 12-перстной кишки. Авторы обнаружили интенсивную лимфоцитарную инфильтрацию в собственной пластинке слизистой оболочки, увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов, а также повышенную экспрессию индуцибельной формы NO-синтазы, являющейся ранним маркером кишечного воспаления. При этом степень воспалительной инфильтрации, по их данным, не зависела от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и была одинаково выражена в группе больных, принимавших НПВП, и в группе не леченых пациентов, что свидетельствует против лекарственной этиологии выявленных изменений.

Достижения в изучении патоморфологии кишечного поражения при ББ послужили стимулом для поиска новых маркеров, объединяющих ББ с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в частности с БК. Так, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) - пивным или хлебопекарным дрожжам - обсуждаются в последние годы как возможный серологический маркер БК [14,15]. В недавнем исследовании [16] был показан достоверно более высокий уровень ASCA класса IgA у больных ББ по сравнению с группой здорового контроля ($p<0,05$). Наблюдалась слабая, но достоверная корреляция уровня ASCA-IgA с величинами СОЭ и С-реактивного белка, однако связи этих антител с наличием или отсутствием кишечного воспаления, а также клинической активностью болезни отмечено не было. Другими авторами показана повышенная экспрессия Е-кадгерина/катенинового комплекса [17] и α Е β -интегрина [18] в эпителии воспаленных участков кишки при ББ, что характерно также и для активной формы БК [19,20]. Кроме этого, у больных ББ, имеющих хроническое кишечное воспаление, с повышенной частотой выявляется HLA-Bw62 антиген, ассоциирующийся с БК [8].

Представляя интерес публикации, в которых сообщается об альтернативных - неинвазивных - методах диагностики поражения желудочно-кишечного тракта при ССА. А.Е.Maghraoui с соавт. [21] применяли в качестве диагностического метода скинтиграфию кишечника с использованием лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc -гексаметилпропиленамином. У 5 из 15 обследованных больных при илеоколоноскопии выявлены макроскопические признаки воспаления в подвздошной ($n=3$) и толстой кишке ($n=2$), при этом у 3 из них наблюдалось повышенное накопление меченых лейкоцитов в области пораженных

участков кишечника. В целом отмечалась достоверная concorдантность результатов скинтиграфии и эндоскопии.

Целый ряд исследований при ББ был направлен на изучение функционального состояния кишечника, а именно – проницаемости слизистой оболочки для различных макромолекул. Теоретически развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке должно сопровождаться нарушением ее барьерной функции, что неоднократно было показано у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и целиакией [22]. В настоящее время для изучения кишечной проницаемости применяется ряд маркерных субстанций, различающихся по своей химической структуре и особенностям трансэпителиального переноса (табл.).

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОНДОВ КИШЕЧНОЙ ПРОХОДИМОСТИ [23,24,25,39]

Название зонда	Химическое строение	Область абсорбции	Механизм транспорта
ЭДТА- Cr^{51} ДТПА- Te^{99}	Хелатные комплексы	Тонкая и толстая кишки	Парацеллюлярный
Полиэтиленгликоль (ПЭГ400)	Многоатомные спирты	Тонкая и толстая кишка	Трансцеллюлярный
L-рамноза, D-ксилоза, манитол	Моносахариды	Тонкая кишка	Трансцеллюлярный
Лактулоза, 3-окси-метил-Д-глюкоза	Олигосахариды	Тонкая кишка	Парацеллюлярный
Яичный овальбумин	Белок	Тонкая кишка	Эндоцитоз

Наиболее адекватным видом зонда для определения кишечной проницаемости являются белковые макромолекулы, учитывая тот факт, что большинство макромолекул, поступающих из ЖКТ, представлено белками, пептидами или гликопротеинами. К сожалению, использование белковых субстанций не получило широкого распространения вследствие отсутствия высокочувствительных методов определения их в крови. Этим объясняется малое число работ, в которых кишечная проницаемость оценивалась с помощью белковых макромолекул. Среди других маркеров проницаемости наиболее корректным считается использование хелатных комплексов, подобных Cr^{51} -ЭДТА [23], однако применение этих веществ как в клинике, так и в эксперименте, ограничено сложностями, возникающими при работе с короткоживущими радионуклидами. Применение низкомолекулярных зондов, таких как дисахариды и полиэтиленгликоль (ПЭГ) низких молекулярных масс, по мнению некоторых авторов [23], неадекватно задаче оценки барьерной функции ЖКТ ввиду серьезных погрешностей, свойственных этим методикам. Так, проницаемость для дисахаридов может быть существенно занижена при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке вследствие ферментации дисахаридов бактериальной флорой. ПЭГ низких молекулярных масс устойчив к воздействию бактериальных и панкреатических ферментов, однако в силу своей липофильности способен пассивно диффундировать через липидный бислой мембраны энтероцита, обуславливая некорректные результаты.

В качестве маркера кишечной проницаемости при ССА использовались разные вещества, с чем, по-видимому, связана противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных. Исследования с использованием ПЭГ с молекулярной массой 400кДт и моно/дисахаридов (маннитол/лактозула) продемонстрировали неоднозначные результаты: в то время как одни авторы [25] выявили повышенную абсорбцию этих субстанций, другие [24] указывают на отсутствие каких-либо нарушений барьерной функции кишечника. В то же время применение в качестве маркера проницаемости ЭДТА- Cr^{51} позволило обнаружить патологическое увеличение его абсорбции сразу в нескольких сериях наблюдений [26,27,28]. Так, по данным H. Mielants и соавт. [28], средний уровень суточной экскреции Cr^{51} -ЭДТА с мочой у больных ССА был достоверно выше, чем в группе контроля, состоящей из здоровых добровольцев и больных остеоартрозом (ОА) (2,92% и 1,89%, соответственно; $p < 0,001$). Представляется важным тот факт, что достоверные

различия в уровне кишечной проницаемости в данном исследовании сохранялись после исключения больных, принимавших НПВП. В то же время достоверной корреляции между степенью барьерной дисфункции и особенностями морфологической картины слизистой оболочки толстой и подвздошной кишок (наличие или отсутствие воспаления) выявлено не было, хотя у больных с признаками хронического воспаления отмечалась тенденция к повышению кишечной проницаемости для Cr^{51} -ЭДТА. В доступной литературе нам удалось обнаружить лишь одну статью [39], посвященную изучению кишечной проницаемости у больных ББ с помощью овальбумина. В работе были обследованы 22 больных ревматоидным артритом (РА) ($n = 15$), ББ ($n = 3$) и ОА ($n = 4$). В целом у 16 из них (73%) было выявлено уве-

Таблица

личение уровня овальбумина в крови выше нормы (4 нг/мл) через 2 часа после приема натощак 2 сырых куриных яиц, что свидетельствовало о повышенной кишечной проницаемости. Наиболее высоким средний уровень овальбумина оказался у больных ББ ($161 \pm 67,5$ нг/мл). У больных РА и ОА этот показатель составлял $51,7 \pm 18$ и $129,7 \pm 84,2$ нг/мл соответственно. Все обследованные больные не менее 6 месяцев принимали различные НПВП, в связи с чем авторы связывают увеличение проницаемости кишечного барьера для овальбумина с негативным влиянием этих препаратов на целостность слизистой оболочки кишечника.

Длительное употребление НПВП, негативное влияние которых на слизистую оболочку кишечника хорошо известно, постоянно обсуждается в качестве основной причины нарушения проницаемости кишечного барьера при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Тем не менее наряду с концепцией о вторичном характере барьерной дисфункции кишечника при ББ представляется вполне правомочным предположение о первичности этого феномена. Так, сравнительное изучение кишечной проницаемости для ЭДТА- Cr^{51} у больных ББ, разделенных по принципу лечения, не выявило достоверных различий этого показателя у лиц, принимающих и не принимающих НПВП [28]. Более того, увеличение кишечной проницаемости отмечалось не только у больных ББ, но также у их здоровых родственников [26], что может указывать на генетически детерминированный характер этого феномена. Очевидно, что дальнейшее изучение барьерной функции кишечника при ББ, а также механизмов ее возможного нарушения может существенно улучшить понимание патогенеза ББ.

Косвенным доводом в пользу нарушенной барьерной функции кишечника при ББ являются данные немецких авторов [29], показавших наличие у больных воспалительными заболеваниями суставов (56 пациентов с ББ и 41 больной с РА) периферической эндотоксемии. Эндотоксин является продуктом жизнедеятельности грамотрицательных бактерий и в наибольшем количестве содержится в кишечнике, который является его естественным резервуаром [30]. В норме слизистая оболочка кишки практически непроницаема для бактериальных липополисахаридов, однако при различных патологических состояниях, сопровождающихся острым или хроническим воспалением в кишечной стенке, эндотоксины могут "ускользнуть" в системную циркуляцию, вызывая большое количество биологических эффектов [30]. Развитие периферической

эндотоксемии показано также при некоторых других ревматических заболеваниях (РЗ), в частности при пурпуре Шенлейна-Геноха [31] - системном васкулите, поражающем мелкие сосуды. Представляет интерес тот факт, что исследование кишечника при пурпуре Шенлейна-Геноха также показало наличие хронического воспалительного процесса в тонкой кишке и повышение кишечной проницаемости для овальбумина [31].

Обнаружение субклинического поражения кишечника при ССА позволило обосновать использование в лечении этих заболеваний сульфасалазина - препарата, традиционно используемого в лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника. В настоящее время эффективность этого препарата при ББ доказана в двойных слепых контролируемых исследованиях [40].

Генез воспалительных кишечных изменений при ББ, как полагают, связан с повышенной антигенной (бактериальной или пищевой) нагрузкой на локальную иммунную систему кишечника [32]. В последние годы при ССА показано нарушение соотношения цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 и 2 типов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника: уменьшение продукции лимфоцитами ИНФ- γ и ИЛ-2 и увеличение синтеза ИЛ-10 [33]. Таким образом, нарушение клеточного иммунного ответа в локальной иммунной системе кишечника может способствовать снижению клирен-

са кишечных патогенов и персистенции хронического воспаления. Среди возможных инициирующих факторов кишечного воспаления обсуждается представитель грамотрицательной микрофлоры - *Klebsiella pneumoniae*, о чем свидетельствует повышенный рост этого возбудителя в кале, а также высокий уровень антител к *Klebsiella pneumoniae* в сыворотке крови у большинства пациентов с ББ [34, 35]. Тем не менее, как было показано позднее, *Klebsiella pneumoniae* выявляется не у всех больных и ассоциируется преимущественно с центральной формой ББ [36]. В публикациях последних лет ассоциация *Klebsiella pneumoniae* с ББ вообще не подтверждается [37]. Другим возможным механизмом, ответственным за развитие кишечного воспаления, может являться нарушение иммунологической толерантности к облигатным представителям кишечной микрофлоры, что активно обсуждается в патогенезе ЯК и БК [38].

Таким образом, анализ данных литературы, касающихся поражения кишечника при ББ, свидетельствует о наличии большого количества общих признаков, объединяющих это РЗ с идиопатическими воспалительными заболеваниями кишечника. Дальнейшие исследования, направленные на выявление этиологии хронического кишечного воспаления и уточнение его роли в патогенезе внекишечных проявлений, могут оказаться чрезвычайно перспективными для выработки новых терапевтических подходов при обоих патологических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th ed. Mac Graw-Hill, 2002, 2, 1687
2. De Vlam K., Mielants H., Cuvelier C. et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2860-2865
3. Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C. et al. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1996, 10, 147-164
4. Grillet B., De Clerck L., Dequeker J. et al. Systematic ileocolonoscopy and bowel biopsy in spondylarthropathy. *Br. J. Rheumatol.*, 1987, 26, 33 8-340
5. Simenon G., Van Gossom A., Adler M. et al. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondylarthropathies. *J. Rheumatol.*, 1990, 7, 491-494
6. Leirisalo-Repo M., Turunen U., Stenman S. et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Artr. Rheum.*, 1994, 37, 23-31
7. Lee Y.H., Ji J.D., Kim J.S. et al. Ileocolonoscopy and histological studies in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997, 26, 473-476
8. Mielants H., Veys E.M., Goemaere S. et al. Gut inflammation in the spondylarthropathies: Clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology: Aprospective study. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1542-1551
9. Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C. et al. The evolution of spondylarthropathies in relation to gut histology: Part III. Prospective study of the clinical evolution of spondylarthropathies in relation to the evolution of gut histology. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 2279-2284
10. Mielants H., De Vos M., Cuvelier C., Veys E.M. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondylarthropathies. *Acta Clin. Belg.*, 1996, 51, 5, 340-349
11. Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C. et al. The evolution of spondylarthropathies in relation to gut histology: II. Role of the presence and type of gut inflammation in the evolution of the spondylarthropathies. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 2273-2278
12. De Keyser F., Elewaut D., De Vos M. et al. Bowel inflammation and the spondylarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1998, 24, 4, 785-813
13. Lamarque D., Nhieu J.T., Breban M. et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible Nitric Oxide Synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 11, 2428-2436
14. Vasilias E.A., Kam L.Y., Karp L.C. et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*, 2000, 47, 487-496
15. Ruemmele F.M., Targan S.R., Levy G. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.*, 1998, 115, 822-829
16. Hoffman I.A., Demetter P., Peeters M. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondylarthropathy. *Artr. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 455-459
17. Demetter P., Baeten D., De Keyser F. et al. Subclinical gut inflammation in spondylarthropathy patients is associated with upregulation of the E-cadherin/catenin complex. *Artr. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 211-216
18. Van Damme N., Elewaut D. et al. Gut mucosal T cell lines from ankylosing spondylitis patients are enriched with alpha E beta 7 integrin. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19, 618-687
19. Demetter P., De Vos M., Van Damme N. et al. Focal upregulation of E-cadherin/catenin complex in inflamed bowel mucosa but reduced expression in ulcer-associated cell lineage. *Am.J.Clin.Pathol.*, 2000, 114, 364-370
20. Elewaut D., De Keyser F., Cuvelier C. et al. Distinctive activated cellular subsets in colon from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Gastroenterol.*, 1998, 33, 743-748
21. Maghraoui A.E., Dougaados M., Freneaux E. et al. Concordance between abdominal scintigraphy using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leucocytes and ileocolonoscopy in patients with spondylarthropathies and without clinical evidence of inflammatory bowel disease. *Rheumatol.*, 1999, 38, 543-546
22. Bjarnason I., MacPherson A., Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterol.*, 1995, 108 (5), 1566-1581
23. Maxtom D.B., Bjarnason I., Reynolds A.P. et al. Lactulose, ⁵¹Cr-EDTA and polyethylene glycol 400 probe markers in vivo assessment of human intestinal permeability. *Clin. Sci.*, 1986, 71, 71-80
24. Liu Y., Xu B., Cai X. The role of intestinal permeability in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, 1995, 34 (2), 91-94
25. Smith M.D., Gibson R.A., Brooks P.M. Abnormal bowel permeability in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1985, 12(2), 299-305

26. Martinez-Gonzalez O., Cantero-Hinojosa J., Paule-Sastre P. et al. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33(7), 644-647
27. Morris A.J., Howden C.W., Robertson C. et al. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis-primary lesion or drug effect? *Gut*, 1991,32(12), 1470-1472
28. Mielants H., De Vos M., Goemaere S. et al. Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. *J. Rheumatol.*, 1991,18,3, 394-400
29. Busch J., Hammer M., Brunkhorst R. et al. Determination of endotoxin in inflammatory rheumatic diseases - the effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on intestinal permeability. *Z. Rheumatol.*, 1988, 47(3), 156-160
30. Deventer S.J., Gate J.W., Tytgat G.N. et al. Intestinal endotoxemia: clinical significance. *Gastroenterol.*, 1988, 94, 825-831
31. Мухин Н.А., Гуляев С.В., Кривошеев О.Г. с соавт. Клиническое и прогностическое значение поражения желудочно-кишечного тракта при системных сосудистых пурпурах. *Тер.архив.*, 2003, 2, 50-54
32. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T. et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J. Exp. Med.*, 1994, 180, 2359-2364
33. Van Damme N., De Vos M., Baeten D. et al. Flow cytometric analysis of gut mucosal lymphocytes supports an impaired Th1 cytokine profile in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001,60,495-499
34. Ebringer A. Ankylosing spondylitis is caused by Klebsiella. *Rhem. Dis. Clin. North. Am.*, 1992,18, 105-121
35. Maki-Ikola O., Lehtinen K., Granfors K. et al. Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 84, 472-475
36. Maki-Ikola O., Leirisalo-Repo M., Turunen U. et al. Association of gut inflammation with increased serum IgA class Klebsiella antibody concentrations in patients with axial ankylosing spondylitis (AS): implication for different aetiopathogenetic mechanisms for axial and peripheral AS? *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56(3), 180-183.
37. Stebbings S., Munro K., Simon M.A. et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatol. (Oxford)*, 2002, 41(12), 1395-1401
38. Duchmann R., Kaiser I., Hermann E. et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 102(3), 448-455
39. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Проницаемость защитного барьера кишечника у больных ревматическими заболеваниями, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Клин. Фарм. Тер.*, 2003., 12(1), 23-26
40. Creemers M.C., Van Riel P.L., Franssen M.J. et al. Second-line treatment in seronegative spondyloarthropathies. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1994,24,71-81

Поступила 29.04.05