

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И РЯДА ДРУГИХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

Т.В. БЛИНОВА*, С.В. ЛАПИН**

* НПЦ Стоматологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова

Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

** НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова

Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Резюме. В последние десятилетия во всем мире наблюдается неуклонный рост числа аллергических заболеваний. На этом фоне растет количество обращений в стоматологические учреждения пациентов с аллергическим статусом. Они составляют группу риска развития аллергических реакций (АР) на различные препараты и материалы, используемые в стоматологии. В основном АР связаны с применением лекарственных препаратов (антибиотики, анестетики, антисептики, сульфаниламиды), протезных конструкций (сплавы металлов, пластмассы), пломбировочных и латекс-содержащих материалов. Реакции гиперчувствительности на препараты и материалы, используемые в стоматологии, как правило, развиваются по I или IV типу АР или без участия иммунных механизмов (псевдоаллергия). Для определения I типа АР, в котором участвуют IgE антитела, используются методы *in vitro* диагностики: иммуноферментный анализ (ИФА), ImmunoCAP, тест Шелли, проточная цитофлуориметрия. IV тип АР, опосредуемый сенсibilизированными T-лимфоцитами, диагностируется с помощью тестов: РБТЛ и РТМЛ. Рекомендуемые методы диагностики псевдоаллергических реакций: CAST®-ELISA и FLOW-CAST®. Кроме аллергических и псевдоаллергических осложнений, в своей практике врачи-стоматологи могут встретиться и с другими иммунопатологическими состояниями, в основе которых лежит аутоиммунный компонент: синдром Шегрена; болезнь Крона; дерматозы с поражением слизистой оболочки ротовой полости (пузырчатка, пемфигоид); системная красная волчанка. В статье представлены основные критерии и методы лабораторной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, стоматологические материалы, лекарственные препараты.

LABORATORY DIAGNOSIS OF ALLERGIC CONDITIONS AND SOME OTHER IMMUNOPATHOLOGICAL DISEASES IN STOMATOLOGY

T.V. BLINOVA*, S.V. LAPIN**

State budget educational institution of higher professional education "St. Petersburg Pavlov State Medical University", Ministry of Health Care and social development; St. Petersburg, Russia

* Scientific Centre of Dental Medicine

** Scientific Center for Molecular Medicine

Summary. Last ten years the number of allergic diseases is gradually increasing overall the world. As well, number of allergic patients in dental medical institutions is also increasing. These patients have certain risk for allergic reaction development. Mainly allergic reactions are related to the drugs (antibiotics, anaesthetics, sulphanilamides), prosthetic constructions (metals, plastics), latex-containing materials etc. Hypersensitivity reactions to drugs and materials are usually related to I or IV type or pseudoallergy, which is developing without any immune mechanisms. For I type of allergic reactions, related to IgE antibodies *in vitro* immunoenzyme analysis can be used, ImmunoCAP, Shelly test, flow cytofluoremetry. IV type, mediated by sensibilized T-lymphocytes, can be diagnosed by blast transformation of lymphocytes reaction and leucocytes migration suppression reaction. For diagnose of pseudoallergic reactions following methods are recommended: CAST®-ELISA and FLOW-CAST®. Apart from allergic and pseudoallergic complications dental specialists can reveal other immune pathological conditions, mostly basing on autoimmune mechanism. These are Sjogren diseases, Crohn disease, dermatosis with oral mucosa affection, SLE. Article presents main criteria and methods of laboratory diagnosis of these diseases.

Key words: laboratory diagnosis, allergic reactions, autoimmune diseases, dental materials, drugs.

Данные для корреспонденции:

Блинова Татьяна Владимировна, к. б. н.,
 заведующая лабораторией клинико-диагностических исследований
 Научно-практического центра стоматологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова
 Минздравсоцразвития России,
 тел.: (812)234-90-39, 499-71-94, e-mail: tvblinova@list.ru

Лапин Сергей Владимирович, к. м. н.,
 заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний
 Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине
 на базе ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России,
 тел.: (812) 234-90-39, 499-71-94, e-mail: autoimmun@mail.ru

Введение

Во всех странах мира в последние 30–40 лет отмечается значительный рост числа аллергических заболеваний (АЗ). Согласно данным ВОЗ, в настоящее время около 5% взрослого населения планеты и 15% детского страдают АЗ, частота которых в структуре неинфекционной патологии достигает 20–25% [1]. В различных регионах нашей страны уровень аллергических заболеваний среди населения достигает 15–35%, а в крупных промышленных городах, в экологически неблагоприятных регионах — 30–60% [2, 3, 4] (табл. 1).

Этому способствует ряд экзогенных факторов, участвующих в реализации генетической предрасположенности к АЗ, в том числе экологические, связанные с загрязнением окружающей среды; медикаментозные, вследствие доступности большого количества фармакологических средств; психологические, из-за увеличения стрессовых нагрузок; и эпидемиологические, отражаю-

щие рост количества инфекционных, сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний [2, 5, 6].

На фоне общего повышения аллергизации населения растет количество обращений в стоматологические учреждения пациентов с аллергическим статусом. Кроме того, нарастает частота аллергических заболеваний у медицинского персонала стоматологических учреждений. Вместе они составляют группу риска развития аллергических реакций (АР) на различные препараты и материалы, используемые в стоматологии [7, 8, 9, 10].

Аллергические реакции могут быть связаны с применением лекарственных препаратов (антибиотики, анестетики, антисептики, сульфаниламидные препараты), протезных конструкций (сплавы металлов, пластмасы), пломбировочных материалов (компоненты полимеров, сополимеры и др.), а также с использованием латексных перчаток, дренажей и других материалов, содержащих латекс (табл. 2).

Таблица 1. Распространенность аллергических заболеваний в Российской Федерации и за рубежом

Заболевание	Количество больных (%)	
	Все страны мира	Российская Федерация
Все аллергические заболевания	20–25	15–35
Бронхиальная астма	1–18	2,6–20
Аллергический ринит	10–25	12,7–24
Атопический дерматит:		
Дети	12–37	5,9
Взрослые	0,2–2	
Крапивница	15–25	15–30
Лекарственная аллергия	1–30	> 5

Таблица 2. Частота аллергических реакций на лекарства и материалы, используемые в стоматологии

Вид аллергена	Количество человек (%)
Лекарственные препараты	5,5–15,1
Металлы и соли металлов	13,6–69,8
Акрилаты	2–3
Латекс:	
у медицинского персонала	4,3–22
у пациентов	2,9

Аллергия на лекарственные препараты у стоматологических пациентов

Лекарственная аллергия (ЛА) в структуре всех АЗ среди амбулаторных больных составляет более 5% [11, 3, 7]. При этом, по данным разных авторов, чаще отмечаются реакции на антибиотики, местные анестетики и нестероидные противовоспалительные средства [2, 11, 12, 13].

В большей степени ЛА страдают женщины (65–76% случаев) и пациенты в возрасте от 20 до 50 лет [2].

Клинические симптомы, возникающие у стоматологических пациентов при аллергии на лекарственные препараты, могут быть самыми разнообразными.

Субъективные признаки лекарственной аллергии в ротовой полости:

- чувство жжения, покалывания, зуда;
- сухость во рту;
- болезненность при приеме пищи.

Объективные признаки лекарственной аллергии в ротовой полости:

- отечность языка, губ, десен, неба, слизистой оболочки;
- гиперемия слизистой оболочки с геморрагиями;
- атрофия сосочков языка;
- везикулезные высыпания;
- эрозивный / афтозный стоматит;
- атрофический или гипертрофический глоссит;
- отек Квинке, анафилактический шок.

Иногда можно проследить взаимосвязь лекарственных препаратов с клиническими симптомами, которые этими препаратами вызываются. Так, например, атрофия сосочков языка может произойти в результате приема антибиотиков пенициллинового ряда. Язвенные поражения в ротовой полости могут быть связаны с использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [14]. Эрозивный стоматит развивается на фоне лечения сульфаниламидными препаратами. Атрофический и гипертрофический глоссит — типичная реакция на препараты тетрациклинового ряда. Отек Квинке, анафилактический шок могут вызываться местными анестетиками, антибиотиками, сульфаниламидами или НПВС [15]. Следует отметить, что у стоматологических пациентов системные реакции на местные анестетики встречаются достаточно редко [6, 8].

В большинстве случаев нет четкой специфической зависимости между клиническими проявлениями ЛА и видом лекарственного препарата. Иногда наблюдается одновременно несколько симптомов, обусловленных различными иммунологическими механизмами развития аллергической реакции, например, сочетание анафилактического шока и агранулоцитоза. Это связано с тем, что аллергическая реакция на лекарственные препараты может протекать по любому из 4 типов иммунологических механизмов развития аллергии, а иногда по нескольким одновременно, формируя комбинированную сенсибилизацию.

Контактная аллергия у стоматологических пациентов

Другая группа потенциально опасных аллергенов, с которыми сталкиваются пациенты стоматологических клиник, — это стоматологические конструкционные материалы, вернее, молекулы, ионы, продукты коррозии, которые образуются в процессе носки зубных протезов или после реставрации зубов пломбирочными материалами и проникают через эпителиальный барьер слизистой оболочки ротовой полости. К ним относятся различные компоненты пластмасс, смол, соли и сплавы металлов.

Частота нежелательных побочных реакций на материалы протезных конструкций, по разным источникам, составляет 1,7–12,3 % от всех пациентов, обратившихся в клинику ортопедической стоматологии [16, 17, 18, 19]. В большей степени страдают люди пожилого возраста [20]. Различия по полу не выявлены, за исключением сенсибилизации к никелю, которая более часто наблюдается у молодых женщин и связана, вероятно, с прокалыванием ушей [21, 22].

Среди металлов, используемых в стоматологии, лидирующее положение по способности вызывать реакции гиперчувствительности занимают никель, кобальт, палладий и хром [23, 24, 25, 26, 27, 28] (рис. 1). При этом палладий и кобальт обладают перекрестной реактивностью с никелем и редко встречаются в качестве моно-сенсибилизирующих агентов [29, 21, 26]. В последние годы появилось много сообщений о высокой частоте сенсибилизации к золоту у стоматологических пациентов [30, 31]. Однако эти реакции не всегда имеют клиническое значение [25, 26].

Сенсибилизация к акрилатам имеет место у 2–3% стоматологических пациентов и гораздо чаще встречается среди медицинского персонала стоматологических клиник [9, 32].

Клинические симптомы реакции гиперчувствительности могут развиваться не только на стоматологические конструкционные материалы, но также и на средства гигиены полости рта, латекс, канифоль [33, 34, 35, 36].

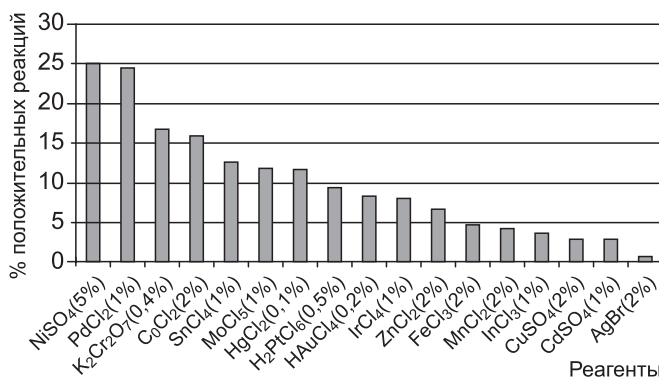


Рис. 1. Результаты патч-тестирования стоматологических пациентов с подозрением на аллергию к металлам.

Исследование проводилось в стоматологической клинике университета г. Токусима (Япония) в период с июля 2000 г. по июнь 2005 г. [24]

Субъективные признаки контактной аллергии в ротовой полости:

- привкус металла и/или кислоты;
- чувство жжения, покалывания языка и/или слизистой оболочки;
- сухость во рту.

Объективные признаки контактной аллергии в ротовой полости:

- эритема, гиперемия слизистой оболочки;
- отеки губ, языка, десен, слизистой оболочки;
- лихеноидные повреждения;
- эрозии и/или изъязвления;
- лейкоплакия-подобные повреждения слизистой оболочки;
- гранулематоз в области лица или ротовой полости.

Клинические проявления в виде эритемы и гиперемии слизистой оболочки ротовой полости (ОРП) могут вызываться ингредиентами зубных паст, жидкостью для полоскания рта, стоматологическими материалами и жевательными резинками [33, 34, 35]. Аллергия к золоту, ртути, палладию и меди часто обнаруживается у пациентов с лихеноидными повреждениями в ротовой полости [24, 30, 31, 25]. Соли металлов или акрилаты могут стать причиной изъязвлений [32]. Контактная сенсибилизация никелем, ртутью и другими металлами приводит к образованию бледных гиперкератотических повреждений, которые напоминают лейкоплакию. Осложнения в виде гранулематоза наблюдаются при контактной аллергии на ртуть или золото [36]. Отеки могут развиваться внезапно в результате реакции на латекс и сопровождаться сильным зудом, в тяжелых случаях может присоединиться обструкция верхних дыхательных путей [37].

Аллергия на латекс, также как и на компоненты зубных протезов из металлических сплавов, может проявляться не только местной, но и удаленной от места контакта реакцией в виде контактного дерматита или контактной крапивницы [24, 38].

Методы диагностики аллергических реакций в стоматологии

Для выявления аллергических реакций на лекарственные препараты, пломбировочные и стоматологические конструкционные материалы используется комплекс методов *in vivo* и *in vitro* диагностики.

К методам *in vivo* относятся:

- кожные пробы (капельный, скарификационный, прик-, патч-тесты);
- провокационные пробы (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* (по А.Д. Адо); градуированная (дозированная) провокация).

«Золотым стандартом» для определения лекарственной аллергии считаются провокационные методы. В случае необходимости выявления сенсибилизации к метал-

лам или другим стоматологическим материалам лучшим признан аппликационный метод — патч-тестирование.

В силу того, что исследования, проводимые *in vivo*, нельзя считать безопасными для пациента, а для применения этих тестов существуют строгие показания и противопоказания, рекомендуется при наличии у пациента в анамнезе аллергических реакций применять лабораторную *in vitro* диагностику для выявления возможной сенсибилизации к протезным материалам или лекарственным препаратам.

Достоверность современных методов лабораторной диагностики варьирует в пределах 60–85% в зависимости от исследуемого вещества и механизма гиперчувствительности.

Согласно классификации Джелла и Кумбса, выделяют 4 типа реакций гиперчувствительности, которые различаются по иммунологическим механизмам, времени развития и клиническим проявлениям (табл. 3).

Реакции гиперчувствительности на лекарственные препараты, применяемые в стоматологии, металлы и другие стоматологические материалы, как правило, развиваются по I или IV типу аллергических реакций, чаще по IV типу, или вообще без участия иммунных механизмов (псевдоаллергия).

I тип АР — гиперчувствительность немедленного типа опосредуется антителами класса IgE, реже IgG4. При первом контакте с аллергеном реакция не развивается, но происходит сенсибилизация и выработка специфических к данному аллергену IgE антител и их соединение с рецепторами тучных клеток и базофилов. Важную регуляторную роль в этом процессе играют Т-лимфоциты (Th2) и синтезируемые ими цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. При повторном контакте с аллергеном и соединении его со специфическими IgE антителами происходит активация тучных клеток и базофилов с последующей дегрануляцией и выбросом гистамина и других медиаторов воспаления в межклеточное пространство. На определении IgE антител, гистамина и других воспалительных субстанций и основаны методы лабораторной диагностики I типа АР. К ним относятся иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА), радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), ИммуноСАР, тест Шелли и его модификации, метод точной цитофлюориметрии.

IV тип АР — гиперчувствительность замедленного типа. Эти реакции протекают без участия антител. Они обусловлены взаимодействием Т-лимфоцитов (Th1) с аллергеном. Сенсибилизированные лимфоциты, несущие на своей поверхности специфические рецепторы, распознают аллерген на антигенпредставляющих клетках (макрофагах). Происходит стимуляция лимфоцитов и высвобождение лимфокинов, опосредующих развитие гиперчувствительности замедленного типа, в частности, фактор торможения миграции лейкоцитов (МИФ) и фактор пролиферации лимфоцитов. В результате образуются цитотоксические Т-лимфоциты (CD8),

Таблица 3. Методы лабораторной диагностики аллергических реакций на лекарственные препараты и стоматологические материалы

Тип аллергической реакции	Эффекторы	Диагностические методы	Потенциальные аллергены
I — гиперчувствительность немедленного типа (реагиновый)	IgE-антитела, IgG4-антитела	ИФА, РИА, РАСТ, ImmunoCap, тест Шелли и модификации	Антибиотики, анальгетики, анестетики, витамины, салицилаты, сульфаниламиды, латекс
II — цитотоксический	IgG-антитела, IgM-антитела, комплемент	ИФА, реакция преципитации в агаре, проба Кумбса, тест связывания комплемента	Сульфаниламиды, аминогликозидные антибиотики
III — иммуно-комплексный	Иммунные комплексы, комплемент	ИФА, РИД, определение иммунных комплексов	Сульфаниламиды, пиразолоновые производные, местные анестетики
IV — гиперчувствительность замедленного типа	Сенсибилизированные Т-лимфоциты	РБТЛ, РТМЛ, проточная цитометрия, тест цитотоксичности лимфоцитов	Антибиотики, местные анестетики, галотан, алколоиды, сульфаниламиды, противосудорожные препараты, НПВС, пломбирочные и протезные материалы, металлы, латекс

Сокращения: ИФА — иммуноферментный анализ; РИА — радиоиммунологический анализ; РАСТ — радиоаллергосорбентный тест; РИД — радиальная иммунодиффузия; РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов; РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

которые лизируют клетки-мишени, несущие на своей поверхности аллерген, чем вызывают повреждение тканей. Скопление в тканях макрофагов приводит к образованию гранулем. Методы диагностики IV типа АР: реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), метод цитотоксичности Т-лимфоцитов, проточная цитофлуориметрия.

Все вышеперечисленные методы используются для выявления аллергических реакций на антибиотики, анальгетики, анестетики, металлы, акрилаты, латекс и другие материалы и препараты, применяемые в стоматологии.

Самым распространенным, «рутинным» методом лабораторной диагностики является **иммуноферментный анализ (ИФА)**. С его помощью можно определять антитела, в том числе IgE, в сыворотке больного, компоненты комплемента, интерлейкины, лейкотриены, разнообразные маркеры воспаления и факторы иммунитета. Причем в качестве исследуемого материала может выступать не только сыворотка крови, но и другие биологические жидкости. В основе иммуноферментного анализа лежит связывание исследуемой субстанции, например, антитела с антигеном (аллергеном), соединенным с твердой фазой. Образовавшийся иммунный комплекс обрабатывается конъюгатом (анти-IgE-антителами, связанными с ферментом — пероксидазой или щелочной фосфатазой). Фермент, вступая во взаимодействие с субстратом (тетраметилбензидином — ТМБ), добав-

ляемым на последней стадии анализа, развивает цветную реакцию. По степени окрашивания можно судить о наличии и количестве связавшихся антител. Учет реакции производится измерением оптической плотности на микропланшетном иммуноферментном анализаторе. Метод иммуноферментного анализа обладает хорошей чувствительностью и высокой специфичностью.

ИФА используется для выявления аллергии к антибиотикам, местным анестетикам, анальгетикам, миорелаксантам, НПВС, эпинефрину, металлам, профессиональным аллергенам (латексу, формальдегиду, хлорамину Т, фталевому ангидриду).

Для диагностики специфических IgE антител в сыворотке крови пациентов применяются также **тест Шелли** и его модификации.

Принцип метода заключается в том, что лейкоциты доноров или тучные клетки крыс инкубируются с сывороткой крови пациента. При этом происходит связывание Fc-фрагментов специфических IgE антител из сыворотки крови пациента с Fc-рецепторами на поверхности базофилов доноров или тучных клеток крыс. Таким пассивным путем клетки-мишени сенсибилизируются к аллергенам, против которых направлены специфические IgE антитела. При добавлении исследуемого аллергена в клеточную среду происходит его связывание с IgE антителами на поверхности базофилов или тучных клеток с последующей их активацией и дегрануляцией. Результат реакции оценивается по высвобождению гистамина из клеток-мишеней.

Чувствительность теста 93%, специфичность недостаточна высокая.

Существует более современный и специфичный метод оценки активации и дегрануляции базофилов — **метод проточной цитофлюориметрии**, основанный на определении маркеров активации (CD203c) и дегрануляции (CD63) базофилов, образующихся на поверхности клеток после их инкубации с сывороткой крови пациента и стимуляции аллергеном.

Принцип проточной цитометрии состоит в том, что суспензию клеток, предварительно меченных моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромом, под большим давлением прогоняют через капилляр, где она проходит сквозь световой пучок — лазерный луч. Происходит рассеивание света, которое фиксируют высокочувствительные датчики. Одновременно фиксируется свечение флюоресцентных меток, имеющее строго определенную для каждого флюорохрома длину волны, что позволяет производить анализ нескольких параметров. Световые сигналы преобразуются в электрические, обрабатываются, что в конечном итоге позволяет определить количественную величину каждого измеряемого параметра. Использование многоцветного флюориметрического исследования позволяет одновременно получить информацию о размере клеток, характере включений и гранулярности, а также определить антигенный профиль клеточной поверхности. Этот метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет определить активацию базофилов, лимфоцитов или любых других клеток на самой ранней стадии ее развития [39, 40, 41, 42].

Среди лабораторных методов диагностики IV типа аллергических реакций (ГЗТ) наиболее специфичными считаются тест пролиферации лимфоцитов и реакция торможения миграции лейкоцитов.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) заключается в измерении пролиферативного ответа лимфоцитов на фактор активации (аллерген). К лимфоцитам, выделенным из крови пациента, добавляются радиоактивная метка НЗ-тимидин и стимулятор деления, т. е. исследуемый материал, например, соль металла в виде раствора определенной концентрации.

Включение НЗ-тимидина в состав синтезируемой ДНК во время активной пролиферации лимфоцитов и накопление его внутри клеток позволяют количественно оценить пролиферативный ответ, измеряя накопленную радиоактивность через 6 дней на сцинтилляционном счетчике. Индекс стимуляции равен отношению количества радиоактивности в пробе с исследуемым материалом к контролю (количеству радиоактивности в пробе без аллергена).

Диагностическая эффективность РБТЛ при исследовании аллергии на пенициллин составляет 75%.

По некоторым данным, определение повышенной чувствительности к металлам с помощью теста проли-

ферации лимфоцитов соответствует результатам патч-тестирования или, в некоторых случаях, даже лучше отражает истинную реакцию организма на имплантируемый материал [43, 44, 45, 46, 27]. Однако метод имеет ограничения в применении, например, у больных с заболеваниями печени, ферментопатиями, с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) результаты РБТЛ могут быть отрицательными. Длительность тестирования (6 дней) и использование радиоактивности тоже создают определенные неудобства для его применения.

Еще один *in vitro* тест, используемый для диагностики гиперчувствительности замедленного типа, это **реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ)**, или определение фактора торможения миграции (МИФ). МИФ препятствует миграции лейкоцитов из зоны, где находится чужеродный антиген, поэтому обнаружение МИФ в опыте указывает на активный иммунный ответ и повышенную чувствительность к аллергену, используемому в опыте. Тест заключается в выделении лейкоцитов из крови пациента и добавлении к ним растворов с исследуемыми лекарственными препаратами или солями металлов. Результат тестирования считается положительным, если миграции лейкоцитов из зоны контакта с аллергеном не происходит, и наоборот. Существует несколько модификаций теста, такие как торможение миграции макрофагов или лимфоцитов. Постановка теста может осуществляться в капиллярах, камере Бойдена, под агарозой или в коллагеновом геле [47]. Наиболее распространенный метод — капиллярный. Хорошо зарекомендовал себя метод в камере Бойдена в исследованиях по изучению сенсибилизации к металлам у ортопедических пациентов. По данным авторов, положительные результаты теста у пациентов с металлическими имплантами хорошо коррелировали с клиническими проявлениями аллергической реакции. После удаления имплантов симптомы улучшались и результаты теста нормализовались [47, 48]. Возможно, проведение подобных исследований в области стоматологии могло бы оказаться не менее интересным и полезным.

Специфичность РТМЛ на лекарственные препараты составляет 76,9%, чувствительность — 95,2%.

Как уже отмечалось выше, для определения активации лимфоцитов можно использовать **метод проточной цитофлюориметрии**. Он не требует такого длительного периода времени для проведения анализа и работы с радиоактивностью, как реакция бласттрансформации лимфоцитов. О наличии сенсибилизации судят по разнице процентного содержания CD69+ лимфоцитов и CD25+ лимфоцитов относительно отрицательного контроля. Активацию лимфоцитов можно диагностировать уже на первые сутки после введения аллергена в пробу крови обследуемого пациента, так как экспрессия молекул активации CD69 на мембране стимулированных лимфоцитов уже имеет место [49, 42].

Методы лабораторной диагностики псевдоаллергических реакций

Далеко не все побочные нежелательные реакции пациентов на тот или иной лекарственный препарат или протезные и пломбирочные материалы имеют в своей основе истинно аллергические механизмы развития. По данным различных исследователей, аллергические реакции на лекарства составляют лишь 6–10% из всех наблюдаемых побочных эффектов. Остальные развиваются вследствие псевдоаллергических механизмов, ферментопатий, токсического действия препарата или его передозировки [50, 10].

Псевдоаллергические реакции (ПР) вызывают те же клинические симптомы, что и истинные аллергические реакции, но отличаются по механизмам своего развития [12]. Причиной развития ПР является прямое воздействие аллергена без участия антител на тучные клетки или базофилы, их активация и дегрануляция, в результате которых происходит выброс гистамина и других биологически активных веществ, вызывающих дальнейшее развитие патохимической и патофизиологической стадий, как и в случае аллергической реакции. Основное отличие псевдоаллергических реакций от аллергических — в отсутствии иммунологической стадии, то есть синтеза антител и сенсибилизации Т-лимфоцитов. Активация клеток происходит, вероятно, через Toll-подобные рецепторы, которые находятся на поверхности практически всех лейкоцитов, эпителиоцитов, дендритных и тучных клеток. Они относятся к механизмам врожденного иммунитета и отвечают, в первую очередь, за связывание бактериальных антигенов с последующей передачей сигнала внутрь клетки для запуска синтеза и высвобождения провоспалительных медиаторов и цитокинов [51, 52]. По-видимому, за счет перекрестного реагирования с Toll-подобными рецепторами могут связываться антигены не только бактериального происхождения. Так, в недавних исследованиях было показано, что никель (Ni 2+) способен активировать Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4) человека напрямую, без участия специфических Т-лимфоцитов, вызывая развитие воспалительного ответа с клиническими симптомами контактной гиперчувствительности [53].

Псевдоаллергические реакции также способны вызывать местные анестетики, антибиотики пенициллинового ряда, анальгетики, особенно ацетилсалициловая кислота. Они могут наблюдаться при первичном введении в организм рентгеноконтрастных веществ, опиатов, миорелаксантов и других препаратов [2].

Большинство методов диагностики псевдоаллергических реакций *in vitro* направлены на определение маркеров активации лейкоцитов большого после или в процессе их инкубации с растворами тестируемых препаратов («нагрузочные тесты»).

Некоторые тесты хорошо известны и используются уже в течение многих лет, такие как: 1) тест дегрануляции базофилов с окрашиванием их специальными ще-

лочными красителями после проведения стимуляции аллергеном; 2) реакция лейкоцитолитиза; 3) показатель повреждаемости нейтрофилов по В.А. Фрадкину; 4) реакция агломерации лейкоцитов; 5) реакция хемиллюминесценции лейкоцитов; 6) группа методов, основанная на определении активации лейкоцитов по освобождению ими в культуральную жидкость гистамина, пероксидазы, триптазы, ионов калия.

Эти методы отработаны в условиях отдельных лабораторий для определенной группы лекарственных препаратов или других химических соединений. Однако они не всегда имеют хорошую воспроизводимость, высокую специфичность и чувствительность.

В настоящее время предлагаются современные, стандартизированные и обладающие высокой чувствительностью и специфичностью методы лабораторной диагностики:

CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) — ELISA — тест антигенной стимуляции базофилов, основанный на определении сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых ими в культуральную жидкость. Также его называют провокационным тестом *in vitro*.

Лейкотриены относятся к эйкозаноидам — продуктам метаболизма арахидоновой кислоты и выделяются в среду в течение 5–10 минут после активации тучных клеток и базофилов. Лейкотриены — очень сильные медиаторы аллергических и воспалительных процессов, оказывающие действие уже в наномолярных концентрациях. Три лейкотриена LTC₄, LTD₄ и LTE₄ образуют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии. Они стимулируют сокращение гладких мышц бронхов, секрецию слизи и повышают проницаемость сосудов.

Метод CAST®-ELISA основан на активации базофилов пациента исследуемым аллергеном и интерлейкином-3 (ИЛ-3), выступающим в данном случае в роли кофактора, с последующим определением в культуральной жидкости сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Концентрация лейкотриенов определяется с помощью иммуноферментного анализа, что позволяет его использовать практически в любой лаборатории. Метод стандартизирован, обладает высокой специфичностью по сравнению с классическим тестом высвобождения гистамина. Для различных лекарственных препаратов чувствительность метода составляет 53–90%, а специфичность — 89–100%.

FLOW-CAST® — метод оценки активации базофилов с помощью проточной цитометрии. Этапы выделения лейкоцитов и стимуляции аллергеном для обоих вариантов, иммуноферментного и цитометрического, идентичны. Но вместо лейкотриенов на третьем этапе FLOW-CAST® определяется количество активированных базофилов, экспрессирующих на своей поверхности антиген CD63. CD63 является классическим маркером дегрануляции. Эта молекула расположена на мембране базофильных гранул и при дегрануляции в результате слияния гранул с цитоплазматической мем-

браной CD63 оказывается на поверхности клетки. При активации базофилов экспрессия CD63 увеличивается на 100%. Тест высоко чувствителен и специфичен, особенно при лекарственной гиперчувствительности.

CAST®-ELISA и FLOW-CAST® могут быть использованы также для диагностики I типа реакций гиперчувствительности. В этом случае вместо лейкоцитов больного используются клетки донора, обработанные сывороткой пациента. Все последующие этапы тестирования идентичны. Таким образом, данные методы можно отнести к универсальным способам оценки аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты или стоматологические материалы.

Аутоиммунные заболевания с симптомами в ротовой полости и их диагностика

Кроме аллергических и псевдоаллергических осложнений, в своей практике врачи-стоматологи могут встретиться и с другими иммунопатологическими состояниями, в основе которых лежит аутоиммунный компонент, например, синдром Шегрена, болезнь Крона, аутоиммунные дерматозы с поражением слизистой оболочки ротовой полости (пузырчатка, пемфигоид), системная красная волчанка и др.

Все эти заболевания имеют среди клинических признаков патологические изменения в ротовой полости. Во многих случаях эти поражения являются общими для целого ряда патологий и требуют дифференциальной диагностики или проявляются на ранних стадиях развития основного заболевания, когда еще не сформировались главные диагностические критерии. Неэффективность проводимого лечения должна в таких случаях служить сигналом о необходимости уточнения диагноза и назначения пациенту лабораторного исследования.

Синдром Шегрена (СШ) является ревматическим заболеванием, протекающим с поражением слюнных и слезных желез. Распространенность СШ варьирует от 0,1 до 3,0% в общей популяции и от 3,0 до 5,0% среди лиц старше 50 лет, преимущественно у женщин. Основными клиническими признаками СШ являются сухой кератоконъюнктивит и хронический паренхиматозный сиалоденит. Среди стоматологических признаков заболевания выделяют ксеростомию, увеличение слюнных желез, паротит, стоматит, лимфаденопатию, сухость красной каймы губ, заеды, множественный пришеечный кариес. Симптомы СШ обнаруживаются у 5–25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), у 50–75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени и щитовидной железы [54].

К основным аутоиммунным механизмам развития СШ относятся лимфоцитарная инфильтрация эпителиальных желез и поликлональная В-клеточная активация, приводящая к образованию большого количества аутоантител, преимущественно IgG и IgM классов. Ди-

агностически значимыми являются антитела к рибонуклеопротеинам Ro/SS-A и La/SS-B [55]. Совместное обнаружение этих видов антинуклеарных антител обладает высокой специфичностью при данном заболевании. Комбинация обеих разновидностей антител нередко сочетается с высокими титрами ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемией и криоглобулинемией. Среди других проявлений аутоиммунного процесса при СШ обнаружение антител к протокам слюнных желез, париетальным клеткам слизистой желудка, нейтрофильным цитоплазматическим антигенам и к митохондриям [56].

Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B антигенам достаточно хорошо определяются в иммуноблоте, ревматоидный фактор — с помощью реакции агглютинации с латексом, остальные виды аутоантител выявляются методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием различных субстратов.

Болезнь Крона

Одним из 3 основных диагностических критериев **болезни Крона** является обнаружение у пациента множественных небольших афтозных изъязвлений в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта, при этом в ротовой полости диагностируется афтозный стоматит [57]. Патогенетическим механизмом развития заболевания считается потеря толерантности к антигенам пищи и развитие повышенной иммунореактивности на пищевые антигены, а также на антигены микрофлоры кишечника и ротовой полости. Для диагностики болезни Крона используется определение антител IgG и IgA к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Основным методом выявления ASCA является непрямая иммунофлюоресценция на клетках дрожжей, также могут использоваться ИФА-тест системы. При определении одновременно двух классов иммуноглобулинов специфичность тестирования составляет 93% [56].

Аутоиммунные дерматозы

Характерным признаком **пузырчаток** является образование внутриэпидермальных пузырьков как результат разрушения межклеточных структур — десмосом и образования интраэпителиальных полостей с акантолитическими клетками. Механизм патологического процесса заключается в образовании аутоантител к десмоглеинам — молекулам межклеточной адгезии, которые содержатся в десмосомах и способствуют прочности межклеточных контактов. Определение антител к десмоглеинам лежит в основе *in vitro* диагностики пузырчаток. Пузырчатка простая (*Pemphigus vulgaris*), в отличие от других форм пузырчаток, характеризуется преимущественным поражением слизистой оболочки ротовой полости и образованием антител к десмоглеину 3-го типа (Dsg3) [58].

Ротовая полость поражается также при **пемфигоиде слизистых оболочек** в 85% случаев. Во рту формируются везикулобуллезные образования и почти без-

болезненные эрозии, которые не мешают принятию пищи. Наиболее частой манифестацией заболевания является десквамативный гингивит. В отличие от пузырчатки, при пемфигоиде антитела синтезируются к гемидесмосомам базальной мембраны, вернее, к их антигенам ВРАG1 и ВРАG2. Поэтому полости образуются на границе эпидермиса и дермы, акантолитические клетки отсутствуют [58].

Лабораторная диагностика аутоиммунных дерматозов должна обязательно включать исследование биопсии кожи с помощью прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ). Изучение отложений иммуноглобулинов и факторов комплемента очень информативно. Прямое иммунофлюоресцентное обследование биопсии непораженного участка кожи является «золотым стандартом» в диагностике пузырных дерматозов и обладает почти 100% чувствительностью. При этом исследовании выявляются антитела класса IgG к десмоглеинам при пузырчатке, антитела класса IgG и IgA к базальной мембране при пемфигоиде. Аутоантитела к десмосомам и базальной мембране можно также обнаружить с помощью непрямой РИФ на криосрезках пищевода обезьяны, используя в качестве исследуемого материала сыворотку пациента [56].

Системная красная волчанка

Трудности, связанные с диагностикой системной красной волчанки (СКВ), в первую очередь определяются многообразием клинической симптоматики заболевания. К основным диагностическим критериям по классификации Американского ревматологического колледжа относятся эритематозные пятна с кератоидными чешуйками, сыпь на коже, особенно характерная на лице в области скул, фоточувствительность и язвенные поражения ротовой и носоглоточных полостей [59, 60]. Язвы во рту встречаются у 8,9% больных СКВ. Полиморфизм клинических симптомов заболевания не позволяет поставить диагноз СКВ без использования лабораторных методов.

В патогенезе СКВ ведущую роль играет образование аутоантител, особенно антиядерных антител, а также циркулирующих иммунных комплексов, которые, откладываясь на базальных мембранах, вызывают их повреждение с дальнейшим развитием воспалительной реакции. Основным методом иммунодиагностики СКВ является определение антиядерного фактора (АНФ) на клеточной линии HEp-2. АНФ обнаруживается у 98% больных с этим заболеванием. В скрининг СКВ в обязательном порядке входит также определение антител к дсДНК (ИФА-тест) и к Sm антигену (ИФА, иммуноблот) [56, 61].

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что лабораторная диагностика является полезным и часто незаменимым инструментом для врача-стоматолога, несмотря

на все трудозатраты, необходимость приобретения дорогостоящих тест-систем и оборудования. Использование вышеописанных методов лабораторной диагностики аллергических и псевдоаллергических реакций отменяет необходимость проведения провокационных и кожных тестов *in vivo*, тем самым снижает риск для жизни и здоровья пациента, а диагностика большинства аутоиммунных заболеваний вообще невозможна без лабораторных исследований.

С другой стороны, никакие лабораторные анализы нельзя рассматривать отдельно от клинической картины заболевания. Только комплексная оценка всей информации и совместная работа врачей и сотрудников лаборатории помогут достичь положительного результата, а именно — правильной постановки диагноза и оказания квалифицированной помощи больному.

Литература

1. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита. РМЖ. 2003; 11 (12): 718–729.
2. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН проф. Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 656.
3. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. акад. РАМН проф. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 624.
4. Хаитов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний России. Иммунология. 1998; 3: 4–9.
5. Балаболкин И.И., Ефимова А.А., Авдеевко Н.В. Влияние экологических факторов на распространенность и течение аллергических болезней. Иммунология. 1991; 4: 34–36.
6. Baluga J.C., Casamayou R., Carozzi E. et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? Allergol. et Immunopathol. 2002; 30 (1): 14–19.
7. Dhanuthai K., Sappayatosok K., Bijaphala P., Kulvit S., Sereerat T. Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009, Jun 1. 14 (6): 287–291.
8. Gawkrödger D.J. Investigation of reactions to dental materials. Br. J. Dermatol. 2005, Sep; 153 (3): 479–485.
9. Kanerva L., Estlander T., Jolanki R. Occupational skin allergy in the dental profession. Dermatol. Clin. 1994, Jul; 12 (3): 517–532.
10. Munksgaard E.C. Toxicology versus allergy in restorative dentistry. Adv. Dent. Res. 1992; 6: 17–21.
11. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия (часть 1). Аллергология. 2000; 2: 40–50.
12. Лусс Л.В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике. Сб. трудов: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М., 1998: 45–58.
13. Мясникова Т.Н. Распространенность, особенности клинического течения, диагностика лекарственной непереносимости: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004: 116.
14. Hasan A.A., Ciancio S. Association between ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the emergence of aphthous-like ulcers. J. Int. Acad. Periodontol. 2009, Jan; 11 (1): 155–159.
15. Патология челюстно-лицевой области: Учебное пособие в 2 частях / Под ред. проф. Е.В. Маркеловой и проф. Е.В. Красникова. 2005; 1: 156.
16. Гожа Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов. М., 2000; 31.
17. Жолудев С.Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 1998: 41.

18. *Jainkittivong A., Langlais R.P.* Allergic stomatitis. *Semin. Dermatol.* 1994; 13 (2): 91–101.
19. *Sicilia A., Cuesta S., Coma G.* et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin. Oral Implants Res.* 2008, Aug; 19 (8): 823–835.
20. *Triantos D.* Intra-oral findings and general health conditions among institutionalized and non-institutionalized elderly in Greece. *J. Oral Pathol. Med.* 2005, Nov; 34 (10): 577–582.
21. *Garner L.A.* Contact dermatitis to metals. *Dermatol. Ther.* 2004; 17 (4): 321–327.
22. *Van Hoogstraten I.M., Andersen K.E., Von Blomberg B.M.* et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin. Exp. Immunol.* 1991, Sep; 85 (3): 441–445.
23. *Basko-Plluska J.L., Thyssen J.P., Schalock P.C.* Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis.* 2011, Apr. 22 (2): 65–79.
24. *Hosoki M., Bando E., Asaoka K., Takeuchi H., Nishigawa K.* Assessment of allergic hypersensitivity to dental materials. *Bio-Medical Materials and Engineering.* 2009; 19: 53–61.
25. *Raap U., Stiesch M., Reh H., Kapp A., Werfei T.* Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis.* 2009, Jun; 60 (6): 339–343.
26. *Thyssen J.P., Menne T.* Metal allergy — a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem. Res. Toxicol.* 2010, Feb; 23 (2): 309–318.
27. *Yamanaka S.* Metal allergy and its screening methods associated with dental practice. *Dentistry in Japan.* 2002; 38: 187–194.
28. *Yamanaka S., Ohta K., Takayanagi A.* et al. Evaluation of patch tests as a screening method for allergy associated with dental metals. *J. Dent. Health.* 1997; 47: 27–35.
29. *Faurshou A., Menne T., Johansen J.D., Thyssen J.P.* Metall allergen of the 21st century — a review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Contact Dermatitis.* 2011, Apr.; 64 (4): 185–195.
30. *Koch P., Bahmer F.A.* Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis.* 1995, Nov; 33 (5): 323–328.
31. *Moller H.* Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2002, Aug; 47 (2): 63–66.
32. *Kobayashi T., Sakuraoka K., Hasegawa Y., Konohana A., Kurihara S.* Contact dermatitis due to an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis.* 1996, Dec; 35 (6): 370–371.
33. *Garcia-Bravo B., Pons A., Rodriguez-Pichardo A.* Oral lichen planus from colophony. *Contact Dermatitis.* 1992, Apr; 26 (4): 279.
34. *Lamey P.J., Lewis M.A., Rees T.D., Fowler C., Binnie W.H., Forsyth A.* Sensitivity reaction to the cinnamonaldehyde component of toothpaste. *Br. Dent. J.* 1990, Feb; 168 (3): 115–118.
35. *Lopez-Lerma I., Vilaplana J., Romaguera C.* Intraoral contact allergy to camphoroquinone. *Contact. Dermatitis.* 2008, Dec; 59 (6): 377–378.
36. *Tosti A., Pazzaglia M., Piraccini B.M.* Contact stomatitis. *Medscape reference.* 2009, Oct. <http://emedicine.medscape.com/article/1076589-clinical>
37. *Bousquet J., Flahault A., Vandenplas O.* et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (2): 447.
38. *Liss G.M., Sussman G.L., Deal K.* et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54 (5): 335.
39. *Abuaf N., Rostane H., Rajoely B.* et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2008, Jun. 38 (6): 921–928.
40. *Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G.* The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* 2009, Aug; 29 (3): 555–566.
41. *Leysen J., Sabato V., Verweij M.M., De Knop K.J., Bridts C.H., De Clerck L.S., Ebo D.G.* The basophil activation test in diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2011, May; 7 (3): 349–355.
42. *Romano A., Demoly P.* Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007, Aug; 7 (4): 299–303.
43. *Carando S., Cannas M., Rossi P., Portigliatti-Barbos M.* The lymphocytic transformation test (L.T.T.) in the evaluation of intolerance in prosthetic implants. *Ital. J. Orthop. Traumatol.* 1985, Dec. 11 (4): 475–481.
44. *Donati M.E., Savarino L., Granchi D.* et al. The effects of metal corrosion debris on immune system cells. *Chir. Organi. Mov.* 1998, Oct-Dec. 83 (4): 387–393.
45. *Granchi D., Ciapetti G., Stea S.* et al. Evaluation of several immunological parameters in patients with aseptic loosening of hip arthroplasty. *Chir. Organi Mov.* 1995, Oct-Dec; 80 (4): 399–408.
46. *Valentine-Thone E., Muller K., Guzzi G.* et al. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006, Dec; 27 (1): 17–24.
47. *Hallab N., Jacobs J.J., Black J.* Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leucocyte migration inhibition assays. *Biomaterials.* 2000, Jul; 21 (13): 1301–1314.
48. *Merritt K., Brown S.A.* Metal sensitivity reactions to orthopedic implants. *Int. J. Dermatol.* 1981, Mar. 20 (2): 89–94.
49. *Титова Л.Д., Сидорович И.Г.* Диагностика лекарственной аллергии in vitro. Тезисы доклада на Международный конгресс «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». М., 3–7 октября 2005.
50. *Маломед С.* Аллергические и токсические реакции на местные анестетики. *Клиническая стоматология.* 2004; 4: 27–31.
51. *Лебедев К.А., Понякина И.Д., Митронин А.В.* и др. Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики. *Стоматология для всех.* 2005; 3: 11.
52. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Новый этап развития иммунологии. *Природа.* 2006; 4: 3–10.
53. *Schmidt M., Raghavan B., Muller V.* et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nature Immunology.* 2010; 11: 814–819.
54. *Васильев В.И.* Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. *РМЖ.* 2008; 16 (10): 638–648.
55. *Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R.* et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 554–558.
56. *Лалин С.В., Толоян А.А.* Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010: 272.
57. *Yao T., Matsui T., Hiwataishi N.* Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis. Colon. Rectum.* 2000, Oct; 43 (10): 85–93.
58. *Habif T.P.* Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, 4th edition. Inc.: Mosby, 2004: 1004.
59. *Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F.* et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271–1277.
60. *Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F.* et al. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
61. *Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана.* М.: Практика, 2000: 806.