

ПРОБЛЕМА РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В КАРЕЛИИ

И.М.Марусенко

Петрозаводский университет, г. Петрозаводск, Россия

EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PROBLEM IN KARELIA

I.M.Marusenko

The University of Petrozavodsk, Russia

© И.М.Марусенко, 2009 г.

Резюме: В статье представлен анализ результатов лечения различными вариантами базисной и локальной терапии больных с впервые установленным диагнозом ревматоидного артрита. Предложены варианты локальной лекарственной терапии: внутрисуставное введение метотрексата с иммуносупрессивной целью и тромбовар со склерозирующей целью, из лучевых методов — телегамматерапия в суммарной дозе 20 Гр с противовоспалительной и иммуносупрессивной целями.

Рекомендовано раннее направление больных с суставным синдромом к ревматологу для своевременного начала терапии, более широкое применение комбинированной терапии раннего ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующая терапия, пульс-терапия, метотрексат, тромбовар, локальная терапия, телегамматерапия, рентгенотерапия, синовит.

Resume: The article contains an estimation of efficiency of complex therapy of rheumatoid arthritis from the moment of an establishment of the diagnosis. At the patients receiving various kinds of basic and local therapy (intra-articular introduction of methotrexate and trombovar, and also beam — gamma teletherapy in a total doze 20 Gr), estimated activity of disease including with the help of ultrasound research of joints. The results testify that duly basic therapy allows to improve results of treatment, application of local methods at early RA allows to increase general efficiency of the combined treatment.

Key words: disease modifying antirheumatic drug therapy, methotrexate, rheumatoid arthritis, local therapy, pulse-therapy, telegammatherapy, X-raytherapy, trombovar, synovitis.

Введение. В настоящее время ревматологи всего мира озабочены ситуацией, связанной с поздней диагностикой ревматоидного артрита (РА). Проблема раннего РА заключается в решении вопроса — как приблизить диагноз и начало болезнь-модифицирующей терапии к больному [4, 5, 8].

Распространенность РА в популяции составляет около 1%, то есть в мире насчитывается примерно 63 млн больных. Экономические потери от РА для общества сопоставимы с потерями от ИБС. Около 50% больных становятся инвалидами в первые 5 лет заболевания [8]. В России средний возраст пациентов, выходящих на инвалидность, — 48 лет, более 25% нуждаются в дорогостоящем лечении. Выживаемость неадекватно леченых пациентов с РА оказалась сопоставимой с выживаемостью при лимфогранулематозе, сахарном диабете, инсульте и поражении трех коронарных артерий при ИБС [6]. РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет.

Современная ревматология накопила достаточно данных о том, что при РА иммунопатологический процесс развивается до появления клинических признаков артрита [1, 7]. Первые годы болезни являются решающими в развитии и прогрессировании патологического процесса. В самый ранний период РА, когда процесс находится в первичной экссудативной фазе, обратимость заболевания существенно выше. Уже через 2–4 месяца от начала заболевания при биопсии синовиальной оболочки можно обнаружить морфо-

логические признаки хронического синовита, а у 75% больных выявляются эрозии [7, 8].

Вся стратегия современного лечения РА направлена на максимально раннее начало терапии, так как даже самая активная противовоспалительная терапия позволит затормозить прогрессирование болезни только в случае ее своевременного назначения. Иногда этот временной промежуток ограничивается несколькими месяцами [4, 9, 12, 14]. По данным исследований известно, что назначение в первые недели болезни даже самых «мягких» базисных средств благоприятно влияет на дальнейшее течение РА, и чем позже начата базисная терапия, тем хуже будет ответ на нее. Раннее назначение базисной терапии снижает выраженность клинических проявлений РА, улучшает функциональную активность больных, замедляет рентгенологическое прогрессирование, улучшает качество жизни и снижает риск потери трудоспособности, а, кроме того, снижает смертность до популяционного уровня. Несмотря на определенные достижения в лечении РА, подавляющее большинство больных постепенно, год от года, инвалидизируется. Поэтому целью ранней базисной терапии является не только подавление активности РА, но и предупреждение необратимых повреждений суставов, а значит — сохранение функциональной активности больного [2].

В практической деятельности ревматолог нередко сталкивается с проблемой — начинать ли базисную терапию, если диагноз РА сомнителен. Чаще всего это

связано с дебютом РА в виде моно- или олигоартрита, отсутствием ревматоидного фактора, так как часть больных становятся серопозитивными в течение первых 6 месяцев болезни, или с отсутствием типичных рентгенологических изменений в раннем периоде заболевания. В подобной ситуации врач, не имея полного набора диагностических критериев РА, не рискует проводить активную терапию, предпочитает обойтись назначением НПВП и наблюдением за больным, таким образом упускается время.

Для оптимизации диагностики и выбора тактики ведения пациента предложена концепция «раннего ревматоидного артрита». Ранний ревматоидный артрит — это условно выделенная клинко-патогенетическая стадия болезни, которая характеризуется антигенспецифической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, пролиферацией сосудистой стенки капилляров с последующей пролиферацией синовиальных клеток и отложением фибрина на синовиальной оболочке и наличием активного синовита не более 1 года [4, 8].

В клинической практике диагноз РА устанавливают согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов 1987 года: утренняя скованность, артрит трех или более суставных зон, артрит суставов кистей, симметричный артрит, ревматоидные узелки, ревматоидный фактор в сыворотке, рентгенологические изменения. К сожалению, классические критерии не всегда позволяют установить диагноз раннего РА, так как они не работают при моно- и олигоартрите, нечасто в дебюте болезни встречаются и ревматоидные узелки. Стандартная рентгенография не отличается высокой чувствительностью, что приводит к позднему выявлению эрозий, а выявление ревматоидного фактора не является идеальным методом ранней диагностики, поскольку в дебюте болезни многие пациенты серонегативны. Появление новых методов диагностики — магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования (УЗИ) суставов — не решило проблемы, так как методы высоко чувствительны, но не обладают достаточной специфичностью.

Сегодня выделяют признаки, вызывающие подозрение на ранний ревматоидный артрит: наличие более 3 воспаленных суставов, поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов — положительный «тест сжатия», продолжительность утренней скованности более 30 мин, увеличение СОЭ до 25 мм/ч. При наличии этих признаков пациента необходимо направить на консультацию к ревматологу [4, 8].

Цель исследования: оценить трудности в установлении диагноза раннего РА и эффективность терапии.

Материалы и методы. Нами изучены 84 пациента, которым в ревматологическом отделении впервые установлен диагноз РА, из них мужчин — 22, женщин — 62, средний возраст — 47 лет. От дебюта суставного синдрома до верификации диагноза прошло от 1 до 26 месяцев, в среднем — 6,3 месяца. При обращении за медицинской помощью у обследованных больных диагностические критерии РА были представлены следующим образом:

- симметричный артрит — у 71 (84,5%);
- рентгенологические изменения — у 57 (68%);
- ревматоидный фактор в сыворотке — у 50 (59,5%);
- артрит суставов кистей — у 48 (57%);
- утренняя скованность — у 47 (56%);
- артрит трех или более суставных зон — у 37 (44%);
- ревматоидные узелки — у 2 (2%).

При этом только у двух больных на момент диагностики РА были представлены все 7 критериев, у 3 — 6, у 16 — 5 и у 27 — 4 критерия. Суставной синдром дебютировал типичным артритом кистей у 42 пациентов, в виде олигоартрита отмечен у 30, в виде моноартрита — у 13 пациентов.

В связи с различными вариантами начала заболевания, недостаточным количеством диагностических критериев потребовалось провести дифференциальный диагноз с реактивным артритом у 16 больных, остеоартрозом — у 11, с системной красной волчанкой — у 2, с системной склеродермией — у 2.

Всем 84 исследуемым пациентам с момента диагностики РА была назначена базисная терапия: метотрексат 50 больным, сульфасалазин — 26, далагил — 7 и тауредон — одному больному. В последующем у 6 больных метотрексат был отменен (из-за непереносимой тошноты у 2, из-за трехкратного повышения содержания трансаминаз — у 2, из-за лейкопении — у 1). Только 7 пациентов получали бридж-терапию малыми дозами преднизолона, 22 больным к метотрексату был добавлен далагил.

При высокой активности болезни, наличии системных проявлений, плохой переносимости базисных препаратов у 21 пациента был проведен плазмаферез (в среднем 4,46 сеанса) в сочетании с пульс-терапией. Дважды плазмаферез выполнен у 3 больных, трижды — у 1, 4 раза — у 2 больных. Пульс-терапия дважды выполнена у 7 больных, трижды — у 4, 4 раза — у 2 и 5 раз — у 1 больного. Из всех больных, получивших пульс-терапию, ее проводили метилпреднизолоном в дозе 500 или 1000 мг № 3 только у 8. Другие варианты пульс-терапии: метилпреднизолон 500 или 1000 мг № 1 — 11 случаев, метилпреднизолон более 500 мг — 1 случай, дексаметазон 100 мг — 6 случаев, дексаметазон 80 мг — 7 случаев, дексаметазон более 80 мг — 10 случаев; циклофосфан 800 мг — 1 больной и в 3 случаях — циклофосфан более 600 мг; метотрексат внутривенно в 2 случаях — 50 мг, в 5 случаях — 40 мг и у 1 больного — 20 мг.

Начало лечения РА всегда характеризуется трудностями, так как НПВП не у всех больных могут в полной мере подавить проявления воспаления в отдельно взятом суставе, а болезнь-модифицирующие препараты реализуют свои свойства не ранее чем через 1,5–2 месяца. В связи с этим при наличии выраженных синовитов, сопровождающихся болевым синдромом, ограничением объема движения в суставе мы использовали различные методы локальной терапии:

1. Лекарственная:
 - глюкокортикоиды;

- метотрексат;
- тромбовар.

2. Лучевая:

- телегамматерапия в дозе 20 и 30 Гр;
- рентгенотерапия.

Эффективность всех видов локальной терапии оценивали по динамике признаков местного воспаления: местный суставной индекс (МСИ) — выражен-

ровано в среднем 3,86 сустава. Глюкокортикоиды вводили в наиболее пораженные суставы с признаками синовита, соблюдая требования приказа о внутрисуставных введениях. Динамика суставного синдрома при классическом варианте локальной лекарственной терапии представлена в табл. 1. Следует отметить, что 7 пациентам через 3 месяца потребовалось повторное введение препарата в связи с рецидивом синовита.

Таблица 1

Динамика суставного синдрома на фоне локальной глюкокортикоидной терапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после введения ГК	
		через 1 неделю	через 3 месяца
МСИ	1,48±0,1	0,58±0,18*	1,08±0,18*
МИБ	1,75±0,14	0,5±0,14*	1,0±0,29
ОС	38,5±0,45	37,6±0,57*	37,6±0,56*
ОД	103,1±1,77	122,0±2,6*	112,6±2,71*
ВАШ	54,4±5,7	22,7±6,23*	11,6±4,14*

Примечание: в таблицах 1–5 МСИ — местный суставной индекс, МИБ — местный индекс боли, ОС — окружность сустава в см, ОД — объем движения в градусах, ВАШ — баллы по визуально-аналоговой шкале.

ность боли при сильном надавливании на сустав, определенная в баллах (0 — боль отсутствует, 1 — слабая боль, 2 — больно морщится, 3 — отдергивает конечность), местный индекс боли (МИБ) оценивается больным по 5-балльной системе (0 — боли нет, 1 — легкая боль, 2 — умеренная боль, 3 — сильная боль, 4 — очень сильная боль), выраженность боли в исследуемом суставе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в мм, окружность сустава (ОС) в см и объем движения (ОД) в градусах с использованием ортопедического угломера. Дополнительно выполняли УЗИ

Метотрексат вводили 33 больным в коленные суставы при наличии выраженных признаков синовита в дозе 10–20 мг. Прием препарата в качестве базисного средства в эту неделю исключался. Динамика суставного синдрома представлена в табл. 2. В течение 6 месяцев наблюдения у 3 пациентов был отмечен рецидив синовита коленного сустава, что потребовало введения глюкокортикоидов. Толщина синовиальной оболочки при УЗИ исходно составила 3,41±0,66 мм (рис. 1), а через 3 месяца (рис. 2) — 2,34±0,15 (p=0,0038).

Таблица 2

Динамика суставного синдрома на фоне локальной терапии метотрексатом

Показатель	Исходно	Динамика показателя после терапии метотрексатом			
		через 1 неделю	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
МСИ	1,3±0,09	0,32±0,09*	0,75±0,41*	0,67±0,21*	1,0±0,26
МИБ	1,4±0,09	0,36±0,1*	0,5±0,25*	0,72±0,23*	0,82±0,25*
ОС	38,7±0,47	35,8±0,33*	37,5	40,6±0,99	33,95±3,25*
ОД	107,5±1,52	116,9±2,4*	104±3,54	105,4±5,2	111,8±1,39*
ВАШ	57,4±4,51	27,4±4,28*	36,5±3,18*	46,2±7,1*	45,6±9,68*

суставов с оценкой толщины синовиальной оболочки (СО) при поперечном супрапателлярном сканировании по верхнему краю надколенника и определением количества жидкости в полости сустава.

Для статистической обработки данных использован пакет программы Statistica 5.0. При сравнении количественных признаков в двух выборках достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента (t), при сравнении качественных признаков — таблицы сопряженности (критерий χ^2). Все результаты представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение, различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$ и отмечали знаком *.

Результаты и обсуждение. Локальная глюкокортикоидная терапия проведена у 54 больных, пункти-

Для осуществления «бескровной синовэктомии» при РА нами предложено внутрисуставное введение тромбовара. Еще в 70-е годы XX века для внутрисуставного введения был впервые применен флебосклерозирующий препарат моруат натрия (варикоксид), являвшийся в то время наиболее активным склерозирующим средством [10, 11]. Предварительные эксперименты на крысах доказали безопасность и эффективность методики склерозирующей терапии. При сравнении внутрисуставного введения моруата натрия с химической синовэктомией 1% раствором осмиевой кислоты отмечена сходная положительная динамика клинических проявлений синовита, но повреждение прилежащих структур суставного хряща при использовании моруата натрия было минималь-



Рис. 1. УЗИ коленного сустава перед введением метотрексата.

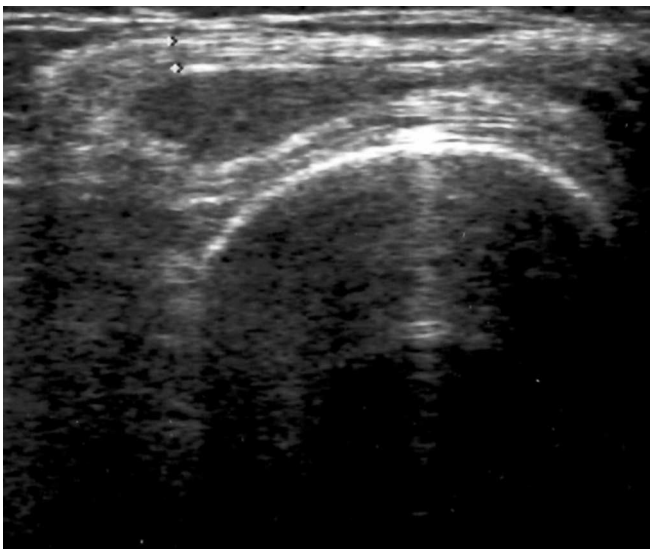


Рис. 2. УЗИ коленного сустава через 3 месяца после введения метотрексата.

(тромбовар, фибровейн), признают средствами выбора [13]. Введение тромбовара в полость сустава позволяет разрушить гиперплазированные участки синовиальной оболочки без формирования некроза. При морфологическом исследовании через 6 месяцев после введения тромбовара выявляется замещение синовиальной соединительной тканью (рис. 3). Склерозирующее действие препарата способствует подавлению иммунного воспаления, разрушает паннус и предотвращает костную деструкцию, сохраняя функцию сустава.

Тромбовар вводили в коленные суставы в дозе 6–8 мл 15 больным, непосредственно после введения отмечено развитие реактивного синовита, потребовавшее у части пациентов дополнительного введения НПВП. Динамика суставного синдрома у пациентов, подвергнутых локальной склерозирующей терапии, отражена в табл. 3.

Динамика толщины синовиальной оболочки по данным УЗИ: исходно — $4,8 \pm 0,39$ мм (рис. 4), после введения — $4,5 \pm 0,38$ ($p=0,049$), через 3 месяца — $2,12 \pm 0,45$ ($p=0,017$), через 6 месяцев (рис. 5) — $1,8 \pm 0,38$ ($p=0,0012$) и через 1 год (рис. 6) — $0,67 \pm 0,14$ ($p=0,0016$). За время наблюдения ни у одного больного не отмечено рецидива синовита коленного сустава, в который был введен тромбовар.

Лучевые методы локальной терапии применяли у больных старше 40 лет, а также при упорном суставном синдроме, плохо отвечавшем на терапию НПВП и базисными средствами. При этом телегамматерапию выполнили у одного больного только на один или два симметричных сустава, тогда как рентгенотерапии подвергались две и более суставные зоны с учетом меньшей лучевой нагрузки.

Телегамматерапия выполнена у 22 больных, динамика суставного синдрома представлена в табл. 4. При морфологическом исследовании синовиальной оболочки после облучения коленных суставов не обнаружено повреждающего влияния лучевой терапии в ближайшие сроки наблюдения. Было выявлено лишь стихание воспалительно-экссудативных признаков и уменьшение степени инфильтрации субсиновиального слоя. В отдаленном периоде динамика синовита проявлялась регрессом лимфоидной

Таблица 3

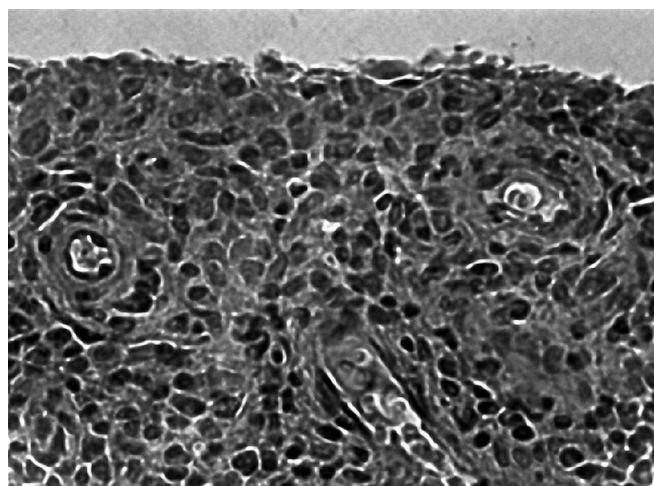
Динамика суставного синдрома на фоне локальной склерозирующей терапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после склерозирующей терапии			
		через 1 неделю	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год
МСИ	$1,13 \pm 0,19$	$0,58 \pm 0,18^*$	$0,8 \pm 0,33^*$	$0,71 \pm 0,33^*$	$0,5 \pm 0,43^*$
МИБ	$1,4 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,14^*$	$0,4 \pm 0,36^*$	$0,43 \pm 0,19^*$	$0,25 \pm 0,22^*$
ОС	$38,9 \pm 0,72$	$37,1 \pm 0,57$	$38,4 \pm 1,12$	$38,4 \pm 0,68$	$34,5 \pm 9,97^*$
ОД	$106,3 \pm 2,5$	$117,5 \pm 2,4^*$	$115,4 \pm 6,3^*$	$109,7 \pm 6,23$	$111,7 \pm 6,24^*$
ВАШ	$54,3 \pm 4,5$	$36,8 \pm 4,73^*$	$24,7 \pm 9,26^*$	$45,86 \pm 5,43^*$	$35,75 \pm 14,4^*$

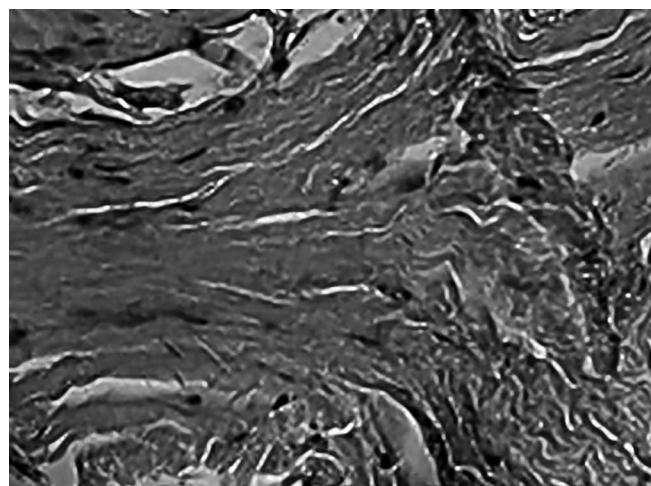
ным в отличие от развития некроза хондроцитов при применении осмиевой кислоты.

В настоящее время при проведении склерозирующей терапии предпочтение отдается тетрадецилсульфату натрия, а препараты, созданные на его основе

и плазмноклеточной инфильтрации, уменьшением доли очаговых инфильтратов и прогрессированием склеротических изменений, сменявших явления васкулита. Данные гистологические изменения отражают иммуносупрессивное действие телегамматерапии



А



Б

Рис. 3. Динамика морфологических изменений синовиальной оболочки на фоне местной склерозирующей терапии тромбозом: А — до введения тромболитика выявлено увеличение количества слоев кроющих синовиоцитов, выраженная лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация с формированием скоплений лимфоцитов, явления васкулита; Б — через 6 месяцев после введения тромболитика определяется соединительная ткань.

Таблица 4

Динамика суставного синдрома на фоне локальной телегамматерапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после телегамматерапии			
		через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год	через 3 года
МСИ	1,76±0,15	0,67±0,54*	0,75±0,41*	1,0±0,28*	1,37±0,25*
МИБ	1,94±0,17	0,67±0,54*	0,75±0,41*	0,8±0,44*	1,13±0,21*
ОС	38,9±0,6	41,7±2,63	38,9±0,97	32,0±7,2*	39,3±0,82
ОД	98,2±4,7	114,0±2,5*	113,0±4,7*	105,3±6,3	111,25±3,42*
ВАШ	31,1±5,3	16,7±13,6*	40,5±12,3	45,0±5,5	11,25±6,89*

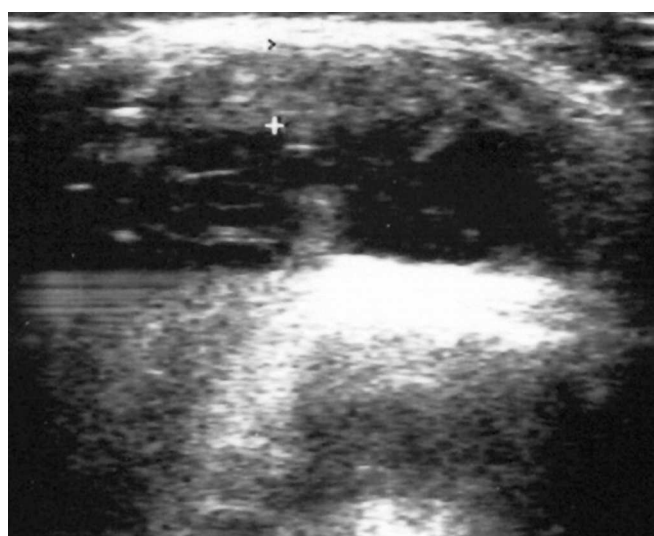


Рис. 4. УЗИ коленного сустава перед введением тромболитика.

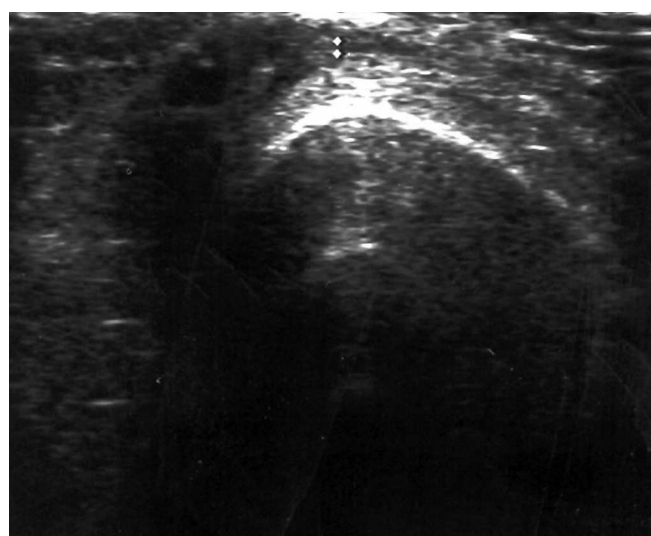


Рис. 5. УЗИ коленного сустава через 6 месяцев после введения тромболитика.

при РА [3]. Влияние данного вида локальной лучевой терапии на толщину синовиальной оболочки при УЗИ, косвенно свидетельствующее о подавлении иммунного воспаления, представлено на рис. 7 и рис. 8.

Рентгенотерапию получали 36 пациентов, в среднем воздействию подвергались 5,1 суставных зон, динамика суставного синдрома отражена в табл. 5. Сред-

ди вариантов локальной терапии рентгенотерапия была наименее эффективна, что связано, вероятно, с небольшой противовоспалительной активностью низких доз рентгеновского излучения и отсутствием иммуносупрессивного эффекта. Через полгода после проведения РТ 7 пациентам потребовалось введение глюкокортикоидов в суставы, подвергшиеся лучевой терапии, в связи с рецидивом синовита.

Динамика суставного синдрома на фоне рентгенотерапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после рентгенотерапии		
		через 1 неделю	через 6 месяцев	через 1 год
МСИ	1,45±0,15	1,0	1,33±0,27	1,44±0,17
МИБ	1,38±0,13	1,0	1,0±0,47	1,44±0,23
ОС	37,49±0,62	37,5±0,24	37,83±0,14	36,4±0,39
ОД	104,0±2,35	108,7±3,81	106,7±7,2	115,0±5,3
ВАШ	52,0±2,1	43,3±7,1	41,7±9,01	53,7±3,72

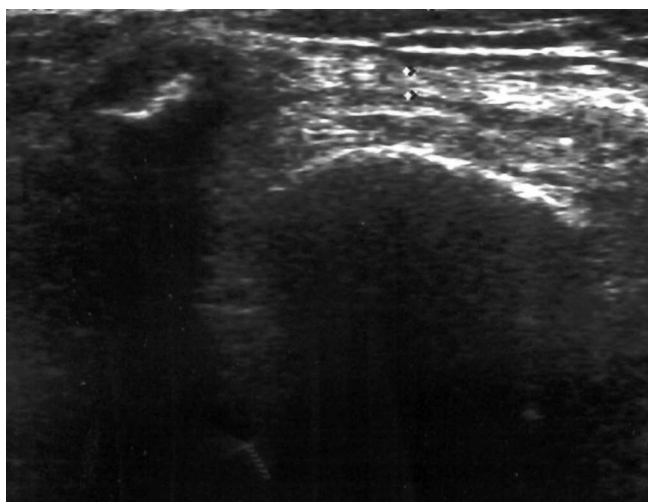


Рис. 6. УЗИ коленного сустава через 1 год после введения тромбовара.

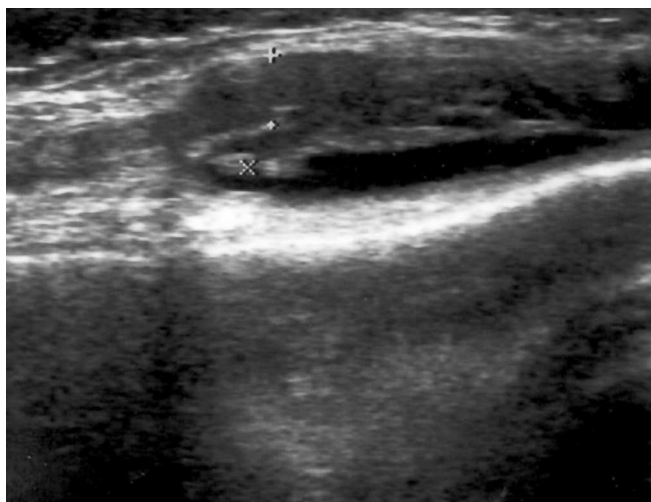


Рис. 7. УЗИ коленного сустава до телегамматерапии.

Выводы.

1. Пациентов с симптомами, подозрительными в отношении РА, следует как можно раньше направлять к ревматологу для верификации диагноза.

2. С момента установления диагноза РА всем больным целесообразно назначать активную болезнь-модифицирующую терапию.

3. Необходимо более широкое внедрение в практику комбинированной базисной терапии, адаптированной к индивидуальным особенностям заболевания.

4. С учетом отсроченного эффекта базисной терапии в стратегию лечения РА, особенно при наличии рецидивирующего синовита, целесообразно включать местную терапию.

5. Уменьшение деструктивного потенциала хронического синовита при РА может быть достигнуто с помощью таких методов локальной терапии как внутри-

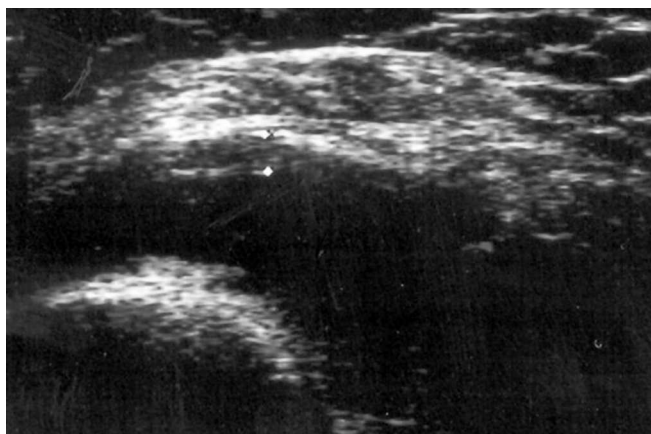


Рис. 8. УЗИ коленного сустава через 6 месяцев после телегамматерапии.

суставное введение метотрексата и склерозирующих агентов, а также телегамматерапия.

Литература:

1. Багринцева К.М., Федотова Н.М., Стародубова А.В. Ранний ревматоидный артрит. Клинико-иммунологическая характеристика // Мед. журнал молодых исслед.— 1998.— № 11.— С. 11–19.
2. Балабанова Р.М. Современная концепция фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестн. РАМН.— 2003.— № 7.— С. 19–23.
3. Игнатъев В.К., Марусенко И.М., Здоров А.Е. Локальная лучевая терапия в комплексном лечении ревматоидного артрита // Тер. архив.— 2001.— № 5.— С. 15–19.
4. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // РМЖ.— 2002.— № 22.— С. 1009–1012.
5. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Тер. архив.— 2004.— № 5.— С. 5–7.

6. *Callahan L.F.* The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures // *J. Rheumatol.*— 1998.— V. 25 (suppl. 53).— P. 8–12.
7. *Duffy T., Bresnihan B.* Early arthritis — mechanisms of synovitis and prevention of damage // *Rheumatology Highlights.*— 2001.— № 2.— P. 7–14.
8. *Emery P.* Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? // *Br. J. Rheumatol.*— 1995.— V. 34.— № 2.— P. 87–90.
9. *Emery P., Mazzo H., Proudman S.* Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis // *Rheumatol.*— 1999.— № 38.— P. 27–31.
10. *Kastner P.* Chemical synovectomy using varicocid in progressive chronic polyarthritis // *Z. Gesamte Inn. Med.*— 1973.— V. 28.— № 23.— P. 737–740.
11. *Kastner P., Wessel G.* Chemical synovectomy with Varicocid in rheumatoid arthritis — further results // *Scand. J. Rheumatol.*— 1977.— V. 6.— № 1.— P. 28–32.
12. *Kremer J.M.* New and emerging therapies for rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*— 2004.— V. 30.— № 2.— P. 11–12.
13. *Labas P., Ohradka B., Cambal M. et. al.* Long term results of compression sclerotherapy // *Bratisl. Lek. Listy.*— 2003.— V. 104.— № 2.— P. 78–81.
14. *O'Dell J.R.* Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // *Arthr. Rheum.*— 2002.— № 46.— P. 283–285.
15. *Wolfe F., Hawley D.J.* The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 year study of 823 patients // *J. Rheumatol.*— 1998.— № 25.— P. 2108–2117.