

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Н.С. МЕЩЕРИНА, Л.А. КНЯЗЕВА

*ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет,  
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

**Аннотация:** в данной статье представлены результаты исследования параметров состояния сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии ритуксимабом у 48 пациентов серопозитивного по Jg M ревматоидного фактора ревматоидного артрита в зависимости от длительности заболевания. Установлено, что у всех обследованных больных ревматоидным артритом имеет место снижение эластичности сосудистой стенки, при этом у больных с ранним ревматоидным артритом эти изменения были выражены в меньшей степени в сравнении с показателями при развернутой и поздней стадиях ревматоидного артрита. Определение скорости распространения пульсовой волны выявило наибольшее ее повышение при позднем ревматоидном артритом. Проведенный корреляционный анализ установил наличие положительных достоверных связей между индексом активности DAS28 и скоростью распространения пульсовой волны, AIX, ASI; а так же между скоростью распространения пульсовой волны и длительностью ревматоидного артрита, что обусловлено длительным влиянием воспаления на сосудистую стенку.

Терапия ритуксимабом у больных ревматоидным артритом наряду с высокой клинической эффективностью сопровождается снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки, наиболее выраженные у больных с длительностью заболевания менее 2 лет.

**Ключевые слова:** ритуксимаб, ревматоидный артрит, упруго-эластические свойства сосудистой стенки.

**THE INFLUENCE THE THERAPY ON THE PARAMETERS OF THE ARTERIAL BED IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

N.S. MESHERINA, L.A. KNYAZEVA

*Kursk state medical university, Russia, Kursk, 305041, K.Marksa st., 3, kafedra\_n1@bk.ru*

**Abstract:** in the article were shown results of investigation of parameters of arterial wall and their dynamics on the therapy by rituximab in 48 patients with Ig M seropositive rheumatoid arthritis depending on duration of the disease. All patients with rheumatoid arthritis (RA) have disturbance of vascular wall elasticity, in the patients with early RA this parameters were less changed than the patients with intermediate and late stage of RA. The maximal level of pulse wave velocity (PWV) was identified in the patients with late stage of RA. Correlation analysis was shown positive conduction between DAS28 and PWV, AIX, ASI; and between PWV and duration of RA.

The therapy by rituximab in the patients with RA have positive clinical influence and leads to decreasing of rigidity and increase elasticity of vascular wall more visible results in the patients with duration of RA less then 2 years.

**Key words:** rituximab, rheumatoid arthritis, elastic properties of the vascular wall.

*Ревматоидный артрит (РА)* является одним из самых тяжелых хронических заболеваний человека и представляет серьезную медико-социальную проблему из-за прогрессирующего характера течения, приводящего к быстрому развитию инвалидности вследствие функциональной недостаточности суставов [2,12].

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [7,11,15]. Следует отметить, что увеличение смертности при РА обусловлено накоплением как традиционных факторов риска *сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)*, так и наличием хронического воспаления, составляющего основу патогенеза данного заболевания, побочными эффектами противоревматической терапии, и что, особенно важно недостаточным вниманием к ранней диагностике ССЗ и их профилактики [9].

Исследования последних лет свидетельствуют о тесной зависимости между частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений и состоянием магистральных сосудов, определяемым упруго-эластическими свойствами васкулярного русла у больных с кардиальной патологией, а снижение податливости и увеличение жесткости артериальной системы рассматривается в качестве независимого фактора риска развития ССЗ. В связи с этим, изучение упруго-ластических свойств сосудистой стенки приобретает все большее клиническое значение. Кроме того, следует подчеркнуть, что механизмы повышения жесткости артериального русла при РА нуждаются в уточнении в виду их недостаточной изученности и противоречивости имеющихся данных.

Принимая во внимание важность воспаления в развитии ССЗ, можно полагать, что терапевтические методики, направленные на снижение активности заболевания при РА, способны оказать благоприятный эффект в отношении риска ССЗ вследствие снижения нагрузки системного воспалительного процесса.

Однако до настоящего времени отсутствуют данные по оценке эффективности влияния *базисных противовоспалительных препаратов* (БВП) на функциональное состояние сосудистого русла.

В прошедшем десятилетии лечение РА претерпело радикальные изменения с внедрением генно-инженерных биологических препаратов, что привело к изменению стратегической цели терапии – достижение ремиссии, а не только симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования деструкции суставов [5]. Одним из препаратов этой группы является ритуксимаб, доказавший высокую эффективность в снижении активности заболевания и рентгенологических признаков деструкции суставов при РА [3,13,14].

Данные положения обуславливают перспективность изучения влияния ритуксимаба на ригидность сосудистой стенки, поскольку, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с РА остается чрезвычайно важной проблемой современной ревматологии, что определяет актуальность исследований по оптимизации терапевтических подходов по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель исследования** – изучение влияния ритуксимаба на параметры жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом.

**Материалы и методы исследования.** В одномоментное исследование были включены 48 пациентов с умеренной и высокой активностью ревматоидного артрита; с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет. Средний возраст больных составил  $38,2 \pm 6,5$  года. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте  $40,5 \pm 4,3$  года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2-3 степени активности, серопозитивный по Jg M ревматоидного фактора вариант заболевания, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ритуксимаба, наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности, серонегативный по Jg M ревматоидного фактора вариант заболевания, инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и *функциональный класс* (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА и эффективность терапии проводилась на основании анализа динамики клинической симптоматики с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR. Оценка активности в соответствии с современными требованиями проводилась с использованием индекса DAS 28, который высчитывается по следующей формуле:  $DAS\ 28 = 0,56 \times (t\ 28) + 0,28 \times (чпс\ 28) + 0,70 \ln(COЭ) \times 0,014 \times OCЗ$ . Для подсчета индекса DAS 28 необходимо оценить: число болезненных суставов из 28 суставов (*t 28*); число припухших суставов из 28 суставов (*ЧПС 28*); скорость оседания эритроцитов (*ОСЭ*, мм/час) и *общее состояние здоровья* (*ОСЗ*) по 100-мм визуальной аналоговой шкале (*ВАШ*). Оценка ответа на терапию по критериям EULAR: улучшение DAS 28 по сравнению с исходным значением более чем на 1,2 отражает хороший ответ на лечение; уменьшение  $DAS28 > 0,6 < 1,2$  – умеренный ответ; динамика  $DAS28 \leq 0,6$  – отсутствие ответа на лечение;  $DAS28 < 2,6$  – свидетельствует от ремиссии заболевания [4].

Все обследованные больные РА в зависимости от длительности РА были рандомизированы на 3 группы: в 1 группу вошли 13 пациентов с ранним РА (длительность менее 1 года); 2 группу составили 23 человека с развернутой стадией заболевания (длительность РА до 2 лет); 3 группа была представлена 12 пациентами с поздним РА (длительность заболевания более 2 лет). До лечения ритуксимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат  $11,8 \pm 8,2$  мг/неделю.

Ритуксимаб вводили в/в капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели.

Параметры жесткости сосудистой стенки определялись дважды: до лечения и после 24 недель терапии.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора артериального давления компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab. Определялись следующие параметры: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны вычислялась по формуле  $CPB = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{PTT}$ ; где  $l_{Ao}$  – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически;  $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$  – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6,0 for Windows. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения исследуемого

показателя до лечения с группой контроля использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что у всех обследованных больных РА имеет место снижение эластичности сосудистой стенки, при этом у больных с ранним РА эти изменения были выражены в меньшей степени в сравнении с показателями при развернутой и поздней стадиях заболевания (табл.).

Таблица

**Показатели упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных с различной длительностью серопозитивного по ревматоидному фактору РА (M±m)**

№ п/п	Группы Обследованных больных	Показатель					
		РТТ (мс)	(dPdt) <sub>max</sub> (мм.рт.ст./с)	ASI	AIx (%)	S <sub>sys</sub> (%)	СРПВ (см/с)
1	Группа контроля (n=20)	165,2 ±3,8	1204,7±11,5	37,1 ±2,7	-30,7 ±2,1	53,5 ±2,6	117,8±3,3
2	Больные с ранним РА (длительность Менее 1 года) до лечения (n=13)	135,4 ±3,2* <sup>1</sup>	903,6±10,8* <sup>1</sup>	41,9 ±2,5* <sup>1</sup>	-16,2 ±1,9* <sup>1</sup>	58,8 ±2,4* <sup>1</sup>	128,1±2,2* <sup>1</sup>
3	Больные с ранним РА (длительность менее 1 года) через 24 недели лечения (n=13)	159,3±4,1	1008,5±10,8	40,2±1,9	-26,8±2,3	56,3±1,8	120,1±2,7
4	Больные с развернутой стадией РА (длительность до 2 лет) до лечения (n=23)	123,9±3,9* <sup>1,2</sup>	701,8 ±8,9* <sup>1,2</sup>	48,4±2,8* <sup>1,2</sup>	-9,8±0,8* <sup>1,2</sup>	63,8±1,9* <sup>1,2</sup>	136,8±2,1* <sup>1,2</sup>
5	Больные с развернутой стадией РА (длительность до 2 лет) через 24 недели лечения (n=23)	136,1±9,1	963,5±10,8	42,5±4,8	-18,0±1,6	60,4±1,6	132,3±6,4
6	Больные с поздним РА (длительность более 2 лет) до лечения (n=12)	102,7±2,6* <sup>1-3</sup>	645,8±9,9* <sup>1-3</sup>	54,2±2,7* <sup>1-3</sup>	-7,3±0,6* <sup>1-3</sup>	68,9±2,1* <sup>1-3</sup>	157,4±4,2* <sup>1-3</sup>
7	Больные с поздним РА (длительность более 2 лет) Через 24 недели лечения (n=12)	109,6±2,8	862,4±10,1	47,3±2,3	-16,2±1,9	64,8±2,9	136,4±5,1

Примечание: \* – отмечены достоверные различия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифры рядом со звездочкой, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Надо отметить, что максимальная скорость нарастания артериального давления ( $dPdt$ )<sub>max</sub>, косвенно отражающая нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, у больных с ранним РА на 14,1±1,8% ( $p < 0,05$ ) была ниже уровня контроля и соответственно на 13,6±2,4% ( $p < 0,05$ ) и 10,9±1,3% ( $p < 0,05$ ) превышала ее значение при развернутой и поздних стадиях РА. Индекс ригидности (ASI) у больных

с ранним РА ( $41,9 \pm 2,5$ ) в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) был меньше его величины при развернутой стадии и – в 1,3 ( $p < 0,05$ ) при позднем РА.

Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность артериальной стенки, был более высоким у больных с поздним РА ( $-7,3 \pm 0,6$ ) и достоверно превышал (в 4,4 раза) не только уровень контроля, но и в 2,3 и в 1,4 раза данный показатель при ранней и развернутой стадии РА соответственно. Индекс ASI был достоверно выше при раннем РА в сравнении с контролем (на  $10,8 \pm 1,3\%$ ), но ниже в сравнении с показателями при развернутой и поздней стадиях РА (на  $13,6 \pm 1,4\%$  и  $1,2 \pm 1,9\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Данные изменения свидетельствуют о снижении упруго-эластических свойств сосудов у больных РА, достоверно более выраженные нарушения определены у больных с длительностью РА более 2 лет (поздний РА).

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся критерием жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило наибольшее ее повышение при позднем РА (на  $16,2 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем и на  $12,8 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ) и на  $13,4 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно при ранней и развернутой стадиями РА.

Проведенный корреляционный анализ установил наличие положительных достоверных связей между СРПВ и индексом активности DAS28 ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ); индексами DAS28 и AIx ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ); индексами DAS28 и ASI ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). Установлена достоверная связь между СРПВ и длительностью РА ( $\chi^2 = 14,2$ ,  $p < 0,05$ ). Обратная корреляционная связь установлена между индексом DAS28 и РТТ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о патогенетической роли активности и длительности воспаления в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла при РА.

Учитывая ключевую роль хронического воспаления с повышением жесткости артериального русла, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, важное место в их профилактике занимает проведение противовоспалительной терапии, поэтому несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов ритуксимаба.

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов (В-лимфоцитов). Полагают, что действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов – комплементзависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток [10]. Как известно, в процессе формирования атеросклеротической бляшки, особенно на ранних этапах, большую роль играют миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство и выработка провоспалительных цитокинов. При типичном атеросклеротическом поражении коронарных артерий лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки представлен преимущественно Т-лимфоцитами. Однако, по некоторым данным, у пациентов с РА инфильтрат может содержать преимущественно В-клетки. Поэтому подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, а следовательно снижения кардиоваскулярного риска [6].

В нашей работе проведена клиническая оценка противовоспалительной активности препарата и его влияния на жесткость сосудистого русла, как интегрального показателя сердечно-сосудистого риска.

Изучение клинической эффективности лечения через 24 недели после курса терапии показало наличие «хорошего ответа» на лечение (DAS28 < 3,2) у 81,2% (39 человек); ремиссия (DAS28 < 2,6) была определена у 5 (10,4%) больных с длительностью РА менее 2 лет, умеренная активность заболевания ( $3,2 > \text{DAS28} < 5,1$ ) сохранялась у 4 (8,4%) человек. Следует отметить большую эффективность проведенной терапии ( $\chi^2 = 12,69$ ;  $p < 0,05$ ) у больных с развернутой стадией РА.

Результаты исследований показали наличие у ритуксимаба вазопротективной активности, характеризовавшейся уменьшением под влиянием терапии величин индексов AIx, ASI, Pd/td<sub>max</sub>, также снижением СРПВ во всех группах обследованных больных. Большая результативность терапии отмечена у больных ранним РА, у которых была достигнута наибольшая коррекция параметров ригидности артериальной стенки, свидетельствующая о восстановлении упруго-эластических свойств сосудистого русла под влиянием длительной терапии ритуксимабом.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки у больных с развернутой стадией РА после терапии ритуксимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на  $14,1 \pm 2,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Также достигнуто значимое увеличение на  $49,6 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) индекса аугментации (AIx) и индекса ригидности (ASI) – на  $9,1 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,05$ ), определяющих эластичность сосудистой стенки. Кроме того, установлено достоверное снижение СРПВ на  $12,2 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов не только с коронарной патологией, но и при РА [9]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и соответственно меньше РТТ.

При поздней стадии РА на фоне терапии установлено достоверное увеличение РТТ на  $9,1 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ); максимальной скорости нарастания АД, косвенно отражающей нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, на  $14,1 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечено уменьшение AIx в  $1,4 \pm 0,1$  раза и Ssys на  $9,9 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об улучшении эластических свойств сосудистого русла. Однако сохранялась наибольшая среди всех групп больных РА величина СРПВ ( $136,4 \pm 5,1$  см/с,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии ритуксимабом, что подтверждает результаты исследований других авторов [1,3,8]. В нашем исследовании у больных с серопозитивным по Jg M вариантом ревматоидного фактора РА под влиянием терапии ритуксимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто снижение жесткости и увеличение эластичности артериального русла, что потенциально связано с уменьшением кардиоваскулярного риска. Установлена большая активность корригирующего действия ритуксимаба на параметры жесткости сосудистого русла у больных с длительностью болезни менее 2 лет. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения ритуксимаба на ранних стадиях прогрессирования РА с целью оптимизации терапии и достижения более эффективного контроля кардиоваскулярного риска.

#### Выводы:

1. У больных РА установлено повышение жесткости (увеличение СРПВ) и снижение эластичности (уменьшение РТТ, увеличение AIx, ASI) сосудистого русла, более выраженное при поздней стадии (длительность анамнеза более 2 лет) заболевания.

2. Применение ритуксимаба при серопозитивном по Jg M РФ РА характеризуется большей активностью влияния на параметры жесткости сосудистого русла у больных при ранней стадии заболевания.

#### Литература

1. *Безгин, А.В.* Эффективность влияния терапии ритуксимабом на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости и клиническую симптоматику у больных ревматоидным артритом / А.В. Безгин, Л.А. Князева // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье».– 2011.– №3.– С. 29–33.
2. *Насонов, Е.Л.* Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е.Л.Насонов // Рус. мед. журн.– 2006.– Т.14.– №18.– С. 573–578.
3. *Насонов, Е.Л.* Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010 / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Науч.-практ. ревматология, 2010.– №4. Прилож. 1.– С. 10–40
4. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.– 852 с.
5. *Сигидин, Я.А.* Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина.– 2-е изд., доп.- М.: Практическая медицина, 2009.– 302 с.
6. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations / M.C. Aubry [et al.]// Cardiovasc Pathol.– 2004.– 13(4).– P. 233–236.
7. Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies Arthritis & Rheumatism / J.A. Avina-Zubieta [et al.]// Arthritis Care & Research 2008.– 59(12).– P. 1690–1697.
8. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 / D.E. Furst [et al.]// Ann Rheum Dis 2010; 69 (Suppl II): i2-i29.
9. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers [et al.]// Arthritis Rheum.– 2005.– Vol. 52, № 2.– P. 402–411.
10. *Kerekes, G.* Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis / G. Kerekes, P. Soltesz, H. Der // Clin Rheumatol, 2009.– 28.– P. 705–10.
11. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune [et al.]// Rheumatology 2009, doi:10.1093/rheumatology/kep252.
12. *Naz, S.M.* Mortality in established rheumatoid arthritis / S.M. Naz, D.P. Symmons // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.– 2007.– V. 21.– P. 871–873.
13. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task forge / J.S. Smolen [et al.]// Ann Rheum Dis.– 2010.– 69.– P. 631–7.
14. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen [et al.]// Ann Rheum Dis.– 2010.– 69.–P. 964–75.
15. *Sokka, T.* Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus// Clin Exp Rheumatol.– 2008.– 26(Suppl. 51).– P. 35–61.