



И.А. Боева

МЕТОД ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра внутренних болезней и общей практики – семейной медицины
зав. кафедрой ЗДНТ Украины, д.мед.н., профессор Дядык А.И.

Ключові слова: остеоартроз, парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, ефективність терапії.

Ключевые слова: остеоартроз, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность терапии.

Key words: osteoarthritis, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), therapy efficiency.

У 157 хворих з остеоартрозом (ОА) колінних суглобів з різним ступенем активності запалення вивчена ефективність парацетамолу і НПЗП. Встановлено ефективність парацетамолу в хворих з мінімальним ступенем активності ОА, тоді як у більшості хворих з помірним і високим ступенем активності така терапія не була досить ефективною. У цієї категорії хворих клінічний ефект був досягнутий при використанні НПЗП. Використовуючи дані обстеження пацієнтів, за допомогою сучасних математичних методик, розроблені способи вибору адекватної терапії ОА колінних суглобів у залежності від клінічних особливостей його плинності.

У 157 больних с остеоартрозом (ОА) колінних суглобів с різною ступеню активності запалення изучена эффективность парацетамолу и НПВП. Установлена эффективность парацетамолу у больних с минимальной степенью активности ОА, тогда как у большинства больных с умеренной и высокой степенью активности такая терапия не была достаточно эффективной. У этой категории больных клинический эффект был достигнут при использовании НПВП. Используя данные обследования пациентов, с помощью современных математических методик, разработаны способы выбора адекватной терапии ОА колінних суглобів в зависимости от клинических особенностей его течения.

157 osteoarthritis (OA) of knee joints patients with various inflammation activity degrees were examined, and paracetamol and NSAID activity was estimated in their cases. Paracetamol efficiency was detected among patients with minimal OA activity degree, while for most patients with moderate and high activity degree this kind of therapy was not efficient enough. Clinical effect for this category of patients was only achieved by using NSAID. With help of these patients' examinations and modern mathematical methods, ways of choosing of appropriate therapy for OA of knee joints were developed depending on clinical characteristics of the disease course.

Остеоартроз (ОА) является одной из серьезных медицинских проблем, что обусловлено его широкой распространенностью, высоким риском развития ограниченной функции опорно-двигательного аппарата, которые приводят к нарушению трудоспособности, снижению качества жизни пациентов [2, 14].

Прогноз при ОА, в первую очередь при вовлечении в патологический процесс колінних и тазобедренных суглобів, оценивается как неблагоприятный. ОА колінних суглобів приводит к инвалидизации 10 % лиц старше 50 лет. Ограничение физических возможностей пациентов связано, прежде всего, с болью и нарушением функции суглобів, наличие и персистенция которых, в свою очередь, способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания. Современные кардинальные лечебные мероприятия направлены на уменьшение или ликвидацию боли при ОА и замедление прогрессирования функциональных нарушений. Эти подходы могут быть разделены на три категории: нефармакологические, фармакологические и хирургические [9, 10].

В 2003 и 2005 году были опубликованы Европейские рекомендации по ведению больных с ОА колінних и тазобедренных суглобів, основывающиеся на ретроспективном анализе исследований, посвященным проблемам лечения ОА в различных странах Европы (European League against Rheumatism (EULAR)) [9, 10]. Авторами перечисляются десять основных немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов лечения ОА, имеющих различную доказательную базу. Однако, существуют разногласия в оценке степени приемлемости этих рекомендаций среди практикующих врачей. Неоднозначны взгляды в вопросах стартовой терапии болевого синдрома при ОА, использования топических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и

внутрисуставных введений глюкокортикоидов (ГК), немедикаментозных и хирургических методов лечения [11, 13]. На наш взгляд, обсуждаемые рекомендации не могут быть жестким руководством для практикующих врачей, так как не содержат четких указаний на стратегию выбора того или иного метода лечения в каждом конкретном случае в зависимости от особенностей клинической картины заболевания у пациента.

Фармакологические лечебные подходы у больных с ОА, согласно обсуждаемым рекомендациям, включают использование анальгетиков, НПВП (как системное, так и топическое), ГК интраартикулярно [9, 10, 14, 16, 17].

При ОА колінних и тазобедренных суглобів в качестве препарата первого шага рекомендуется парацетамол в суточной дозе до 4000 мг [9, 10]. Однако, данные о его эффективности противоречивы [3, 5, 14, 15]. Кроме того, при использовании высоких доз препарата и/или при длительном его приеме, а так же при патологии печени или системы цитохрома, недостаточном или однообразном питании (религиозные посты), приеме некоторых медикаментов (антиконвульсантов, противотуберкулезных средств), токсический метаболит накапливается в гепатоцитах, что приводит к развитию токсического гепатита [8, 19]. В высоких дозах парацетамол способен вызвать поражение почек в виде интерстициального нефрита и острой почечной недостаточности. При длительном применении препарата также возможно развитие анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоза [6].

Данные о серьезных побочных эффектах, присущих парацетамолу, подчеркивают необходимость строго взвешенного индивидуального подхода к его назначению больным с ОА. Кроме того, очевидно необходимо проведение новых рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности парацетамолу при ОА.



Эффективность различных НПВП продемонстрирована во многих крупных исследованиях, причем существенных различий в эффективности в отношении боли, скованности, ограничения активности пациентов между различными представителями ЦОГ-2 селективных и ЦОГ-2 неселективных препаратов не показано [3, 5, 7, 15]. Однако применение традиционных ЦОГ-2 неселективных НПВП у больных ОА сопряжено с высоким риском побочных эффектов. Во-первых, многие пациенты с ОА нуждаются в постоянном (возможно с интервалами) их приеме, во-вторых, среди больных ОА высокий удельный вес составляют лица пожилого возраста, страдающие сопутствующими заболеваниями, нередко обуславливающими нарушение функции жизненно важных органов, что требует применения различных классов лекарственных средств; и наконец, в-третьих, людям пожилого возраста присуще возрастное снижение клубочковой фильтрации и почечного кровотока [4].

Учитывая вышесказанное, нам представляется необходимым создание методик выбора эффективной терапии при ОА коленных суставов, позволяющих снизить временные и материальные затраты на лечение, а также уменьшить риск развития побочных эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 157 пациентов с ОА коленных суставов, среди которых было 116 женщин и 41 мужчина (средний возраст – 59,2±8,7 лет, средняя длительность заболевания – 6,8±3,7 года). Диагноз устанавливался в соответствии с клинико-рентгенологическими критериями Американской Коллегии Ревматологов [18]. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 49 до 65 лет (в среднем 54,4±4,7 лет).

Всем больным до начала терапии и в ходе лечения (через 15 и 30 дней) было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее оценку выраженности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку боли, скованности, функциональных нарушений по шкале WOMAC и индексу Lequesne. Для оценки функционального состояния суставов определялся функциональный класс (ФК) по классификации O.Steinbrocker. Наличие и выраженность синовита коленных суставов клинически оценивались с использованием индекса Ричи (ИР). Рентгенография коленных суставов осуществлялась по стандартной методике в передне-задней и боковой проекциях. Рентгенологическая стадия ОА устанавливалась по классификации Kellgren J.H. и Lawrence J.S. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) коленных суставов оценивалось наличие и выраженность выпота в полость сустава, изменения синовиальной оболочки, особенности поверхности и структуры суставного хряща, свойства капсулы и связочного аппарата сустава. Лабораторное обследование пациентов включало общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, включавшее: уровень общего белка и его фракций, фибриноген, креатинин, билирубин и его фракции, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, мочевую кислоту, общий холестерин, глюкозу, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза

© И.А. Боева, 2008

опухолей – α (ФНО-α).

Степень активности суставного синдрома определяли по разработанной нами бальной шкале [Патент на корисну модель № 26055 МПК (2006) А61 В8/00]. Причем минимальная степень активности устанавливалась при сумме баллов от 0 до 10, умеренная – от 11 до 21 балла, и высокая – при сумме баллов от 22 до 33.

Согласно рекомендациям [9, 16, 17], в качестве терапии первого шага всем больным назначался парацетамол в суточной дозе от 2,0 до 4,0 г. Эффективность парацетамола оценивалась на 15 день. При этом клинически значимым считалось уменьшение боли и скованности в суставах по ВАШ и WOMAC на 20% и более от исходных [12]. Пациентам, ответившим на терапию парацетамолом, был рекомендован его дальнейший прием в качестве анальгезирующего средства в случае усиления боли в суставах. Больным, не ответившим на лечение парацетамолом, после отмены препарата, назначались НПВП. Следует отметить, что серьезных побочных эффектов, требовавших отмены препаратов у наших больных не наблюдалось.

Математическая и статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием непараметрических методов статистики при помощи компьютерных программ Statistica Neural Network (Statsoft. Inc., 1999) и MedStat [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 39 пациентов (24,9±3,5%) на 15 день терапии парацетамолом наблюдалось клинически значимое (на 20% и более от исходных величин) уменьшение боли в суставах по ВАШ и WOMAC, продолжительности утренней скованности, выраженности скованности по WOMAC, уменьшение ограничений повседневной активности больных по WOMAC (таблица 1).

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных с ОА коленных суставов, ответивших на терапию парацетамолом в течение 15 дней.

Показатель	До лечения (n=39) $\bar{X} \pm m$	На 15 день лечения парацетамолом (n=39) $\bar{X} \pm m$
Боль в суставах по ВАШ (мм)	58,9 ± 1,5	31,8 ± 1,6*
Боль в суставах по WOMAC (мм)	59,8 ± 1,5	34,0 ± 1,7*
Продолжительность утренней скованности (минуты)	1,3 ± 0,4	0,08 ± 0,06*
Показатель скованности в суставах по WOMAC (мм)	9,1 ± 1,2	3,6 ± 0,6*
ИР (баллы)	0,13 ± 0,05	0*
Ограничение повседневной активности пациентов по WOMAC (мм)	38,1 ± 1,5	18,7 ± 1,2*
Индекс Lequesne (баллы)	6,1 ± 0,3	3,6 ± 0,2*
СОЭ (мм/ч)	6,7 ± 0,4	6,9 ± 0,2
СРБ (мг/л)	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,2
ИЛ-1 (пг/мл)	15,2 ± 0,4	15,1 ± 0,4
ФНО- α (пг/мл)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1

Примечание: * – Различие статистически достоверно (p<0,05).



Как видно из *таблицы 1*, в этой группе больных отмечено достоверное снижение таких показателей, как ИР и индекс Lequesne. Лабораторные показатели не отличались от таковых в группе контроля ни до назначения терапии, ни на 15 день лечения ($p > 0,05$). При определении степени активности ОА по разработанной нами бальной шкале, все пациенты, ответившие на терапию парацетамолом, имели минимальную активность суставного синдрома (в среднем $6,2 \pm 0,3$ балла до лечения).

У 118 больных ($75,1 \pm 3,5\%$) клинически значимого снижения (на 20% от исходных величин) уровней боли, скованности, ограничения функциональной активности на 15 день лечения парацетамолом не произошло ($p > 0,05$). Степень активности суставного синдрома в этой группе определялась как умеренная у 66 пациентов, высокая – у 50 больных, минимальная – у 2 человек. Всем пациентам этой группы, после отмены парацетамола, были назначены НПВП, клиническая эффективность которых оценивалась через 15 дней. Динамика клинических и лабораторных показателей у этой группы больных после лечения НПВП приведена в *таблице 2*.

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных с ОА коленных суставов, не ответивших на терапию парацетамолом в течение 15 дней, после лечения НПВП

Показатель	До лечения (n=118) $\bar{X} \pm m$	На 15 день лечения НПВП (n=118) $\bar{X} \pm m$
Боль в суставах по ВАШ (мм)	$73,7 \pm 0,9$	$59,4 \pm 1,0^*$
Боль в суставах по WOMAC (мм)	$75,0 \pm 0,8$	$61,7 \pm 0,8^*$
Продолжительность утренней скованности (минуты)	$14,1 \pm 0,6$	$9,5 \pm 0,6^*$
Показатель скованности в суставах по WOMAC (мм)	$48,4 \pm 1,3$	$23,1 \pm 1,3^*$
ИР (баллы)	$1,24 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,08^*$
Ограничение повседневной активности пациентов по WOMAC (мм)	$55,2 \pm 0,8$	$36,7 \pm 0,8^*$
Индекс Lequesne (баллы)	$10,5 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,4^*$
СОЭ (мм/ч)	$17,0 \pm 0,5$	$10,8 \pm 0,5^*$
СРБ (мг/л)	$6,3 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1^*$
ИЛ-1 (пг/мл)	$20,3 \pm 0,2$	$16,1 \pm 0,2^*$
ФНО- α (пг/мл)	$2,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^*$

Примечание: * - различие статистически достоверно ($p < 0,05$)

Как видно из *таблицы 2*, достоверная положительная динамика наблюдалась в этой группе пациентов, как по клиническим, так и по лабораторным параметрам.

Таким образом, парацетамол был эффективен в отношении уровней боли, скованности в суставах и ограничения функциональной активности у больных с

минимальной степенью активности ОА. У больных с умеренной и высокой степенью активности при использовании парацетамола не наблюдалось клинически значимого уменьшения этих показателей. Однако использование у них НПВП привело к уменьшению уровней боли, скованности в суставах и ограничению функциональной активности на 15 день терапии.

В связи с этим, в качестве критерия выбора эффективного лечения предлагается использовать степень активности ОА, определяемой по разработанной нами бальной шкале. При этом, если степень активности равна 1, предполагается достижение эффекта при лечении парацетамолом. Если степень активности больше 1, то прогнозируется отсутствие эффекта при лечении парацетамолом, и предлагается в качестве стартовой терапии использование НПВП. Чувствительность метода составляет $92,3\%$ (ДИ $81,6\% - 98,6\%$), специфичность – $99,2\%$ (ДИ $96,7\% - 100\%$), точность метода – $97,5\%$ (ДИ $94,4\% - 99,3\%$). Доля ложноположительных прогнозов составила $2,7\%$ (ДИ $0\% - 10,6\%$), доля ложноотрицательных прогнозов – $2,5\%$ (ДИ $0,5\% - 6,1\%$).

Для выявления факторов, которые определяют успешность лечения был использован метод построения нейросетевых моделей [1]. При построении модели в качестве факторных признаков выступали данные, полученные при обследовании наших больных (24 параметра). В качестве прогнозируемого признака выступал результат лечения. Для проверки адекватности модели и предотвращения простой подгонки ее параметров под множество данных, в соответствии с рекомендациями [1], все случаи были разбиты (с использованием генератора случайных чисел) на 2 множества: обучающее множество (на котором проводилось обучение модели) включало 107 человек и тестовое множество (использовалось для проверки адекватности модели на новых данных) включало 50 человек.

На первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель классификации прогнозирования эффективности лечения, которая включала все 24 факторных признака (Model_All). Чувствительность модели на обучающем множестве составила $96,2\%$ (ДИ $84,9\% - 100\%$), специфичность – $97,5\%$ (ДИ $93,0\% - 99,8\%$). Чувствительность этой модели на тестовом множестве составила $92,3\%$ (ДИ $69,7\% - 100\%$), специфичность – $97,3\%$ (ДИ $89,4\% - 100\%$). Чувствительность и специфичность модели прогнозирования результатов лечения в модели Model_All на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличались ($p > 0,05$, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

На втором этапе анализа путем привлечения методов генетического алгоритма отбора [1] были выделены факторы, которые в наибольшей степени определяли эффективность лечения. К ним были отнесены 3 переменных: скованность в суставах по WOMAC, ФНО- α , утолщение синовиальной оболочки. На выделенном наборе трех наиболее значимых факторных признаков была построена модель прогнозирования эффективности лечения (Model_3). После расчета весовых коэффициентов модели на обучающем множестве была проведена оптимиза-



ция порога принятия решения модели с использованием ROC процедуры. Получено значение $Y_{crit} = 0,509$ – в случае, когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Y > 0,509$ прогнозируется достижение эффекта при лечении парацетамолом, в противном случае прогнозируется достижение эффекта лишь при использовании НВПП. Чувствительность модели Model_3 на обучающем множестве составила 100% (ДИ 92,9%–100%), специфичность – 93,8% (ДИ 87,5%–98,0%). Чувствительность этой модели на тестовом множестве составила 92,3% (ДИ 69,7%–100%), специфичность – 91,9% (ДИ 80,6%–98,5%). Чувствительность и специфичность модели прогнозирования результатов лечения в модели Model_3 на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p > 0,05$, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

Чувствительность и специфичность моделей прогнозирования результатов лечения Model_3 и Model_All на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p > 0,9$ при сравнении по критерию χ^2 во всех случаях). Таким образом, уменьшение количества прогнозирующих факторных признаков от 24 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования, что указывает на значимость отобранных факторных признаков для прогнозирования эффективности терапии.

Полученная модель Model_3 была реализована для практического использования в среде табличного процессора Excel.

ВЫВОДЫ

1. Нами установлена эффективность парацетамола в дозе 2,0–4,0 г в сутки у больных с минимальной степенью активности ОА, тогда как у большинства больных с умеренной и высокой степенью активности такая терапия не была достаточно эффективна. У этой категории больных клинический эффект был достигнут при использовании НПВП.

2. Для прогнозирования эффективности терапии парацетамолом можно использовать показатель активности суставного синдрома при ОА (чувствительность метода составляет 92,3%, специфичность – 99,2%).

3. Выявлено 3 факторных признака, которые в наибольшей степени определяют эффективность терапии: скованность в суставах по WOMAC – увеличение данного признака на 1 ед. указывает на повышение ($p < 0,001$) риска неэффективности применения парацетамола (ОШ=48,0 ДИ 7,8–296,2); утолщение синовиальной оболочки – наличие данного признака указывает на повышение ($p < 0,001$) риска неэффективности применения парацетамола (ОШ=20,8 ДИ 3,9–112,0); ФНО- α – наличие данного признака указывает на повышение ($p = 0,07$) риска неэффективности применения парацетамола (ОШ=10,0 ДИ 0,8–123,9). На выделенном наборе признаков построена математическая модель прогнозирования эффективности терапии (чувствительность модели составляет 100%, специфичность – 93,8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. Теоретические и прак-

тические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии" Серия "Очерки биологической и медицинской информатики". – Донецк: из-во ДонГМУ, 2001. – 160 с.

2. Казимиренко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз. – К.: Морион, 2006. – 176с.

3. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины // Укр. ревматол. журн. – 2006. – №1. – С. 17-28.

4. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике. Методические рекомендации / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.И. Шпилевая и др. – Донецк, 2003. – 27 с.

5. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу // Укр. ревматол. журн. – 2003. – №3. – С. 24-31.

6. Bessems J.G., Vtrmeulen N.P. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches // Clin. Rev. Toxicol. – 2001. – Vol.31. – P.55-58.

7. Brandt K.D. Non-surgical treatment of osteoarthritis: a half century of "advances" // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P. 117-122.

8. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.K. Kuffner, R.C. Dart, G.M. Bogdan et al. // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol.161. – P. 2247-2250.

9. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol.64. – P. 669-681.

10. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trails (ESCISIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol.62. – P. 1145-1155.

11. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence / L. Denoed, B. Mazieres, C. Payen-Chapenois et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol.64. – P. 70-74.

12. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis / O. Clegg, D. Reda, C. Harris et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354. – P. 795-808.

13. Level of acceptability of EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis by practitioners in different European countries / B. Mazieres, N. Schmidely, H.J. Hauselmann et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol.63. – P. 1158-1164.

14. New developments in osteoarthritis / H. Bob, M.D. Sun, W. Christopher et al. // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2007. – Vol.33. – P. 135-148.

15. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study / W.A. Ray, C.M. Stien, K. Hall et al. // The Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 118-123.

16. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // Osteoarthritis and Cartilage. – 2007. – Vol.15. – P. 981-1000.

17. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // Osteoarthritis and Cartilage. – 2008. – Vol.16. – P. 137-162.

18. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch et al. – Arthritis Rheum. – 1986. – Vol.29. – P. 1039-1049.

19. Tighe T.V. Walter F.G. Delayed toxic acetaminophen level after initial 4-hour nontoxic level // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1994. – Vol. 32. – P. 431-436.

Сведения об авторе: Боева Ирина Анатольевна – Заведующая I терапевтическим отделением КЛПТУ

«Областная клиническая больница профзаболеваний», г. Донецк

Адрес для переписки: 83055 Донецк – 55 ул. Университетская, д. 27. кв 1. Тел. (0622) 338 03 39, моб. 8050 637 87 29.