

Эндокринный статус больных системными заболеваниями соединительной ткани в процессе комбинированной интенсивной терапии

Динамика функционального состояния надпочечников, поджелудочной железы, гонад, щитовидной железы в процессе комбинированной интенсивной терапии изучена с помощью радиоиммунного анализа у больных системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). До начала интенсивной комбинированной терапии и после ее завершения проводился кортикотропиновый нагрузочный тест с целью определения функционального резерва гормональных систем. Установлено, что проведение у больных СЗСТ курса комбинированной терапии с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией оказывает нормализующее влияние на функциональную активность щитовидной железы, коры надпочечников и инсулярного аппарата, баланс половых гормонов.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, гормоны надпочечников, поджелудочной железы, гонад, щитовидной железы, криоплазмаферез с плазмосорбцией, кортикотропиновый нагрузочный тест.

Накопление в крови у больных системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) аутоантител к клеткам эндокринных органов и вырабатываемым ими гормонам, конкуренция аутоантител, иммунных комплексов и гормонов за рецепторы в клетках-мишенях, расстройство микроциркуляции и прогрессирующий синдром эндогенной интоксикации приводят к нарушению функционального состояния системы гипофиз—щитовидная железа—надпочечники—гонады с существенным снижением компенсаторно-приспособительных возможностей организма. В настоящее время имеются убедительные научные данные, свидетельствующие о наличии связей между нейроэндокринной и иммунной системами, главными звеньями которых являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тироидная оси. Осуществляемая посредством гормонов, цитокинов и медиаторов, сложная цепь взаимодействий обеспечивает адаптационные реакции организма к меняющимся условиям среды [10].

Выявляемое снижение секреции кортизола, андрогенов, тироидных гормонов, инсулина у пациентов с СЗСТ может трактоваться как относительная функциональная недостаточность эндокринных систем. [1, 2, 3, 8]. Исследование резервных возможностей гомеостаза у больных СЗСТ возможно с помощью нагрузочных тестов с кортикотропином.

Одним из методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза, который применяется в лечении СЗСТ, не требует использования донорских препаратов крови и сочетает в себе достоинства плазмафереза и сорбционных технологий, является криоплазмаферез с плазмосорбцией (КПА с ПС). Несмотря на патогенетическую обоснованность включения в комплексную терапию больных СЗСТ лечебного плазмафереза до настоящего времени отсутствуют однозначные данные о характере его влияния на важнейшие составляющие патогенеза данных

заболеваний, требует уточнения характер его влияния на некоторые гормональные системы [4].

В период с 1993 по 2000 гг. прошли исследования и комбинированную терапию (КТ) в стационарных условиях Республиканского центра ревматологии с включением различных МЭКГ и медикаментозной терапии получили 450 больных СЗСТ, из них 333 больных ревматоидным артритом (РА), 43 больных системной красной волчанкой (СКВ), 41 больных первичным синдромом Шегрена (ПСШ), 22 больных системным склерозом (СС). Кроме того, были обследованы 48 доноров.

Для определения в крови концентрации гормонов надпочечников — кортизола, прогестерона, поджелудочной железы — инсулина, гонад — эстрадиола, тестостерона, щитовидной железы — трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), а также тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), применялся радиоиммунный анализ, с использованием радиоиммунного счетчика Гамма-12 и наборов производства ИБОХ НАНБ. Кроме того, определяли липидный спектр крови. В процессе исследования до начала интенсивной КТ и после ее завершения проводился кортикотропиновый нагрузочный тест, который заключался во внутримышечном введении 40 ЕД кортикотропина с последующим забором крови через 2 и 5 часов для изучения динамики концентрации изучаемых гормонов с целью определения функционального резерва гормональных систем.

Динамика показателей функциональной активности надпочечников, инсулярного аппарата, гонад, щитовидной железы. В проведенном исследовании у больных СКВ, СС, ПСШ базальной секреции кортизола (табл.1) установлено выраженное угнетение глюкокортикоидной активности надпочечников в сравнении с показателем в группе доноров (469.3 ± 27.7 нмоль/л, $p < 0.05$) от исходных данных.

Для пациентов, страдающих такой тяжелой патологией как СЗСТ, длительно принимающих глюкокортикостероидные гормоны и медленно действующие препараты чрезвычайно важным является сохранение стабильного уровня глюкозы, являющегося важным компонентом гомеостаза, обеспечиваемым функционированием инсулярного аппарата и контринсулярных систем [1].

В нашем исследовании выявлено выраженное снижение уровня инсулина в группе больных СКВ ($p < 0.001$), ПСШ ($p < 0.01$), РА (8.18 ± 0.51 , $n=21$, $p < 0.05$).

Таблица 1

Динамика концентрации гормонов в плазме доноров и больных системными заболеваниями соединительной ткани до и после комбинированной терапии

Гормоны	Доноры	СКВ	ПСШ	СС	РА
Инсулин, мкед/мл до КТ после КТ	n=18 12.01±0.67	n=18 2.48±0.51*** 2.41±0.12	n=16 7.23±0.36** 7.26±0.34	n=11 14.5±0.79 12.32±0.55	n=21 8.18±0.51*** 8.57±0.48
Половые гормоны	n=18	n=14	n=12	n=9	n=21
Эстрадиол, нмоль/л, до КТ после КТ	0.31±0.02	0.29±0.05 0.33±0.03	0.37±0.04 0.33±0.06	0.24±0.06 0.21±0.05	0.28±0.06 0.29±0.03
Тестостерон, нмоль/л, до КТ после КТ	0.68±0.07	0.32±0.03*** 0.37±0.04	0.38±0.09* 0.53±0.04	0.48±0.04* 0.46±0.05	0.41±0.03* 0.51±0.04
Прогестерон, нмоль/л, до КТ после КТ	1.29±0.22	0.22±0.02** 0.31±0.04	0.44±0.03** 0.31±0.05	0.76±0.04* 0.81±0.05	0.68±0.05* 0.97±0.02
Кортизол, нмоль/л, до КТ после КТ	n=18 469.3±27.7	n=14 172.9±28.1*** 188.7±32.7	n=12 302.3±34.2** 298.8±29.1	n=7 314.2±17.2*** 327.7±7.2	
Тиреоидные гормоны	n=21	n=25	n=15	n=19	
Т3, нмоль/л до КТ после КТ	1.68±0.06	0.78±0.05*** 0.85±0.07	1.21±0.07*** 1.39±0.09	1.27±0.05*** 1.24±0.10	
Т4, нмоль/л до КТ после КТ	138.3±8.3	95.0±8.7** 110.4±9.4	107.7±9.9* 125.5±6.7	104.8±8.6* 118.0±7.2	
ТСГ, мкг/мл до КТ после КТ	18.9±0.3	14.6±0.7*** 15.0±0.6	17.6±0.5* 19.2±1.3	16.7±0.6** 17.7±0.9	

Примечание. 1.*– достоверность различий с показателем в группе доноров, * — $p < 0.05$, *** — $p < 0.001$.

Учитывая нарушение баланса половых гормонов у больных СЗСТ, которое имеет патогенетическое значение для этой патологии и обусловлено, в частности снижением функциональных возможностей коры надпочечников, исследование уровня этих гормонов у больных с манифестацией аутоиммунного процесса и их динамики в результате проведения интенсивной терапии может представлять интерес для углубления представления о механизмах возникающих расстройств [6, 8]. Учитывая малочисленность групп больных СКВ, СС, ПСШ у которых проводились гормональные исследования, забор крови производился у больных у которых начало терапии совпадало с фолликулиновой фазой менструального цикла, либо у пациенток, которые наблюдались в период менопаузы. Это позволило оценить снижение функциональной способности коры надпочечников продуцировать прогестерон. В группах больных СЗСТ с высокой степенью активности аутоиммунного процесса установлено достоверное снижение прогестерона на фоне гипофункции коры надпочечников. Исследование влияния комбинированной терапии на базальный уровень этих гормонов не выявило их динамики в результате применения криоплазмафереза с плазмасорбцией.

Концентрация эстрадиола во всех группах больных СЗСТ достоверно не отличалась от показателя в группе доноров (0.31±0.02 нмоль/л). Уровень прогестерона и тестостерона был достоверно ниже во всех группах больных СЗСТ по сравнению со значениям в группе доноров. Наиболее выраженные изменения были обнаружены у больных СКВ и ПСШ. Значительное снижение тестостерона в изучаемых группах больных СЗСТ отразилось на соотношении эстрадиол/тестостерон.

Уровень общих тироксина и трийодтиронина позволяет в некоторой степени оценивать секреторную функцию щитовидной железы. У больных СЗСТ со стойкой высокой активностью процесса и многолетним приемом (по данным

анамнеза) больших доз глюкокортикостероидных гормонов и медленно действующих (базисных) препаратов выявлено статистически достоверное уменьшение общих фракций тироидных гормонов по сравнению с донорами, что позволяет говорить о выраженном снижении ее функциональной активности щитовидной железы. В опубликованных ранее нами данных о состоянии тироидной системы у больных ревматоидным артритом было установлено, что Т3, Т4 и ТСГ достоверно снижены у больных РА с высокой степенью активности и торпидным течением процесса в сравнении с показателями в группе доноров [2, 3].

Наиболее выраженные проявления нарушения тироидной функции были выявлены у больных СКВ, у которых концентрация Т3 составила 0.78 ± 0.05 нмоль/л, при 1.68 ± 0.06 нмоль/л ($p < 0.001$) в группе доноров, при этом концентрация Т4, являющегося прогормоном для трийодтиронина составила 95.0 ± 8.7 нмоль/л ($p < 0.01$ в сравнении с показателем в группе доноров 138.3 ± 8.3 нмоль/л) и показатель тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), обеспечивающего связывание и транспорт тироидных гормонов (14.6 ± 0.7 мкг/мл), также был достоверно ниже ($p < 0.001$) в сравнении с показателем в группе доноров 18.9 ± 0.3 мкг/мл. В группах больных СС и ПСШ также было установлено снижение всех изучаемых показателей, что можно объяснить особенностью групп изучаемых пациентов, которые характеризовались выраженной агрессивностью аутоиммунного процесса.

Увеличение концентрации общего тироксина в крови могло быть вызвано улучшением функциональной активности щитовидной железы больных СЗСТ в процессе проведения криоплазмафереза и изменением уровня белков, транспортирующих тироидные гормоны. Для характеристики влияния КПА с ПС на транспорт тироидных гормонов проведено исследование динамики концентрации ТСГ в крови больных СЗСТ в процессе манипуляций, в результате которого не было установлено достоверных различий в уровнях этого транспортного белка до и после манипуляций криоплазмафереза ($p > 0.05$). Проведение курса экстракорпоральной терапии вызывало лишь тенденцию к увеличению содержания ТСГ в крови больных СЗСТ, что может быть связано с ростом его синтеза в печени, в связи с улучшением ее функциональных возможностей в результате дезинтоксикационного эффекта плазмафереза.

Анализ динамики гормонального и липидного баланса крови у больных системными заболеваниями соединительной ткани до и после интенсивной терапии при проведении нагрузочных тестов.

Применение нагрузочных тестов в ревматологии с целью активации функциональных возможностей коры надпочечников, щитовидной железы, инсулярного аппарата, гонад помимо ценной информации о резервных диапазонах гормональных систем, обеспечивающих адаптивно-компенсаторные механизмы организма в стрессовой ситуации, каковой является аутоиммунный патологический процесс при СЗСТ [1], создают перспективу оценки влияния интенсивной терапии на патогенетически важные компоненты этих тяжелых заболеваний. Динамика базального уровня секреции того или иного гормона в процессе лечения не отражает в полном объеме изменения резервных возможностей эндокринного органа, его секретирующего. В связи с этим, применение нагрузочных тестов, провоцирующих динамику гормонального

ответа крови на фоне активации систем гипофиз — надпочечники, гипофиз — гонады может быть информативно в отношении более глубокой оценки эффективности включения в комплексную терапию больных СЗСТ эфферентной терапии.

Как уже обсуждалось (см. табл.1), а также было опубликовано нами ранее [2, 3] применение КПА с ПС у больных СЗСТ вызывает достоверное снижение уровня кортизола в сыворотке крови в процессе проведения манипуляций, которое нивелируется в течение суток, а в конце курса комбинированной терапии концентрация этого гормона, несколько увеличившись, достоверно не отличается от исходного показателя. Анализ динамики глюкостероидного синтеза в процессе нагрузки кортикотропином, проведенной до и после комбинированной терапии свидетельствует в пользу увеличения функциональных резервных возможностей надпочечников (табл.2, рис. 1). Таким образом, проведенный курс КТ с включением КПА с ПС, при наличии потерь кортизола в процессе криомодификации плазмы и сорбции на непокрытых угольных сорбентах, а также в процессе отдельных манипуляций криоплазмафереза, повышает функциональные возможности надпочечников, что проявляется активацией глюкостероидного синтеза по данным нагрузочного теста с кортикотропином. При изучении динамики половых гормонов при проведении нагрузочного теста с кортикотропином установлена тенденция к повышению базального уровня тестостерона после комбинированной терапии с включением КПА с ПС.

Таблица 2

Содержание тестостерона, тиреоидных гормонов, кортизола в плазме доноров и больных системными заболеваниями соединительной ткани при проведении нагрузочного теста с кортикотропином до и после комбинированной терапии

Гормоны	Этап забора крови	Доноры n=12	Больные СЗСТ		
			СКВ	ПСШ	РА
			n=9	n=8	n=9
Тестостерон нмоль/л до КТ	исходный	0.69±0.08	0.19±0.06**	0.27±0.03***	0.53±0.05
	через 2 часа	1.12±0.08□□	0.16±0.08***	0.18±0.07***	0.83±0.03**
	через 5 -//-	0.99±0.31	0.18±0.13*	0.20±0.06*	0.47±0.08
после КТ	исходный		0.26±0.09**	0.41±0.08*	0.67±0.06
	через 2 часа		0.39±0.06***●	0.54±0.06***●●	0.91±0.05*□□
	через 5 -//-		0.28±0.05*	0.47±0.16	0.85±0.21
Т3, нмоль/л до КТ	исходный	1.48±0.08	0.72±0.06***	1.19±0.06*	1.14±0.11*
	через 2 часа	1.55±0.10	0.74±0.09**	1.21±0.09*	1.18±0.07*
	через 5 -//-	1.39±0.09	0.79±0.11**	1.17±0.13	1.16±0.12
Т3, после КТ	исходный		0.99±0.08**	1.21±0.09*	1.22±0.10
	через 2 часа		1.26±0.22●	1.29±0.08*	1.24±0.11
	через 5 -//-		1.18±0.09●	1.23±0.15	1.20±0.07
Т4, нмоль/л до КТ	исходный	134.6±7.6	97.9±8.3*	109.4±10.2	112.4±8.5
	через 2 часа	139.7±7.4	101.4±9.8	112.3±9.8	116.1±7.4
	через 5 -//-	136.8±8.9	89.9±7.7	107.8±6.9	103.8±10.5
Т4, после КТ	исходный		104.4±9.4*	119.3±8.7	118.5±6.1
	через 2 часа		134.7±6.3●	127.8±9.3	125.4±8.3
	через 5 -//-		129.9±4.9●●	123.2±7.9	121.7±9.5
Корти-зол нмоль/л до КТ	исходный	618.2±30.4	291.8±37.6***	189.4±34.2***	
	через 2 часа	1078.5±37.3	486.7±41.5□□	448.5±38.9***□□	
	через 5-//-	744.8±46.9	366.4±32.1***	394.1±58.2□	
после КТ	исходный		306.6±31.8***	196.9±29.8***	
	через 2 часа		629.7±28.4***□□●	671.8±36.6***□□□	
	через 5-//-		446.5±33.5□	502.5±35.8□□□	

Примечание. * – достоверность различий с показателем в группе доноров на соответствующем этапе пробы, ● – достоверность различий с исходным показателем в подгруппе; ? – достоверность различий показателей в подгруппе на аналогичных этапах в пробах до и после лечения; один символ – $p < 0.05$, два символа – $p < 0.01$, три символа – $p < 0.001$.

Через 2 часа после введения препарата получены результаты, достоверно отличающиеся не только от показателя в группе доноров на соответствующем этапе пробы ($p < 0.05$ – 0.001), но и в подгруппах больных СКВ и ПСШ (0.39 ± 0.06 нг/мл, $p < 0.05$; 0.54 ± 0.06 нг/мл, $p < 0.01$, соответственно) от показателей на аналогичных этапах в пробах до лечения (0.16 ± 0.08 нг/мл, 0.18 ± 0.07 нг/мл, соответственно). На 5-м часу исследования сохраняется тенденция к повышению ответа в сравнении с данными пробы до комбинированной терапии.

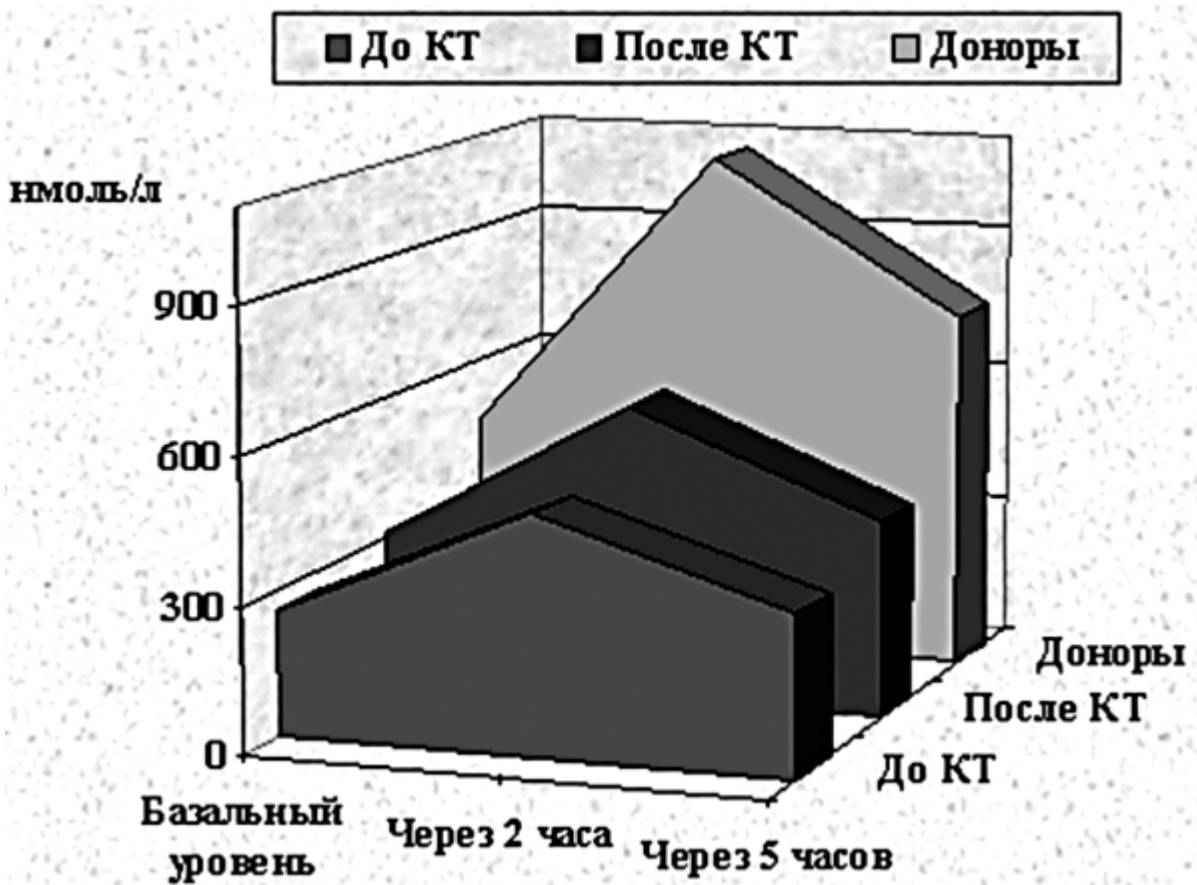


Рис. 1. Динамика концентрации кортизола у больных ревматоидным артритом до и после комбинированной интенсивной терапии и у доноров при проведении нагрузочного теста с кортикотропином

Увеличение синтеза тестостерона приводит к достоверному изменению эстрадиол/тестостеронового коэффициента в подгруппах больных СКВ и ПСШ, который на 2 часа после введения кортикотропина в пробе после КТ составляет 0.84 ± 0.09 , $p < 0.001$, и 0.63 ± 0.06 , $p < 0.001$, соответственно, в сравнении с данными в пробе до лечения 1.89 ± 0.11 и 1.98 ± 0.17 , соответственно (рис. 2). При анализе динамики кортизола и тестостерона в изучаемых группах очевиден параллелизм изменений, возникающих как в процессе болезни, так и в процессе КТ и во влиянии ее на процесс синтеза этих гормонов. Многообразные функциональные особенности андрогенов, которые, в том числе, регулируют белковый обмен, у больных СЗСТ находятся в состоянии количественного и функционального подавления в связи, отчасти, с подавлением функции надпочечников. Восстановление резерва синтеза андрогенов в процессе комбинированной терапии способствует изменению патологического гормонального спектра, на фоне которого возникают и прогрессируют СЗСТ.

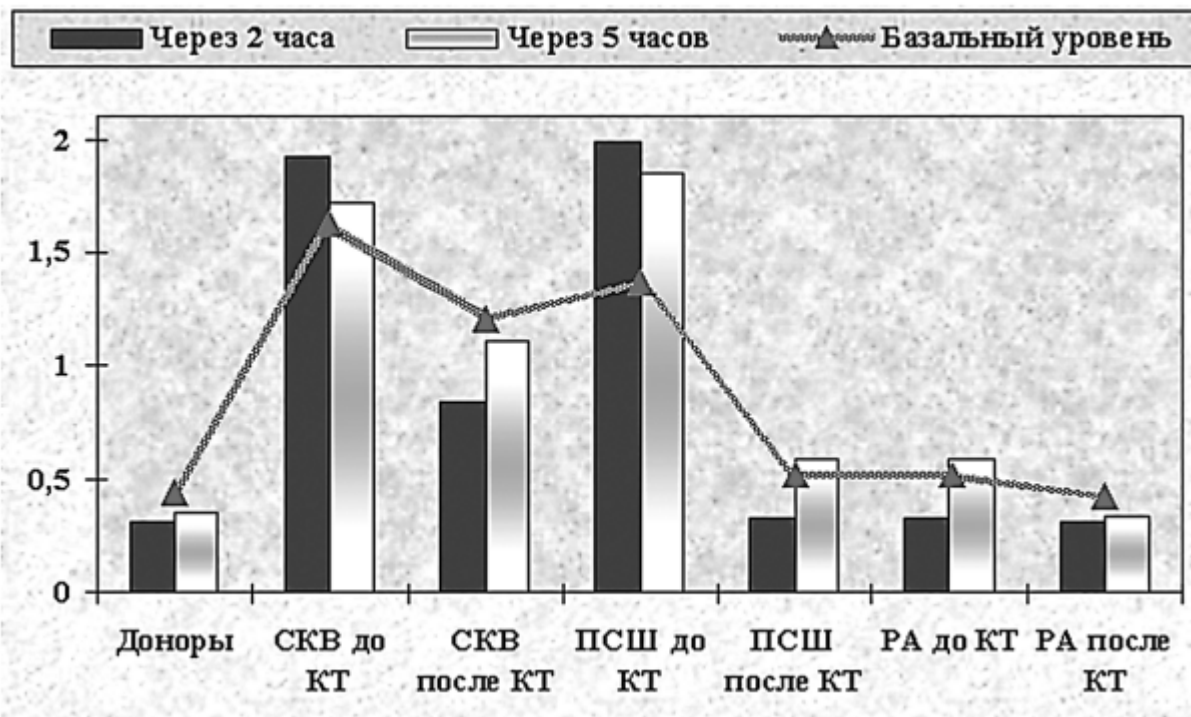


Рис.2. Динамика соотношения эстрадиол/тестостерон в группах доноров и больных системными заболеваниями соединительной ткани по результатам проб с кортикотропином, выполненных до и после комбинированной терапии

В результате изучения влияния нагрузочного теста с кортикотропином на динамику уровня трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в процессе применения КТ с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией установлено согласно данным теста до лечения снижение тироидного ответа в подгруппах больных СКВ, ПСШ и РА в сравнении с динамикой Т3 и Т4 в группе доноров. Выполнение теста с кортикотропином после лечения через 2 и 5 часов после нагрузки выявило достоверную динамику в сравнении с данными, полученными до лечения в подгруппе больных СКВ (134.7 ± 6.3 , 129.9 ± 4.9 нмоль/л и 101.4 ± 9.8 , 89.9 ± 7.7 нмоль/л, $p < 0.05 - 0.01$, соответственно). В связи с ограниченным спектром показателей в данном исследовании, характеризующих тироидную функцию организма, не представляется возможным достоверно утверждать, на каком этапе тироидного обмена происходит его активация у больных СЗСТ. Тем не менее, не вызывает сомнения, что выявленные сдвиги свидетельствуют об увеличении функциональных возможностей тироидной системы у больных СЗСТ.

Механизм дис- и гиперлипидемии является одной из самых актуальных проблем современной ревматологии [5, 7, 9]. Изучение динамики уровня общего холестерина в сыворотке больных СЗСТ при проведении проб с кортикотропином до и после КТ, учитывая известный факт участия холестерина в синтезе стероидных гормонов, может, подтверждая это обстоятельство, пояснить роль снижения секреции кортизола у этой категории больных в формировании гиперхолестеролемии [4, 6, 8] и механизм динамики липидного спектра крови при применении КПА с ПС. Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверных различиях ($p < 0.05$) уровней холестерина в пробах через 2 часа после нагрузки кортикотропином в подгруппах больных СКВ, ПСШ, РА после применения комбинированной терапии в сравнении с данными этого этапа теста,

проведенного до лечения. Через 5 часов после введения кортикотропина достоверность различий сохраняется только в подгруппе больных РА (табл.3). Проведенный параметрический корреляционный анализ подтверждает наличие обратной корреляционной связи концентрации кортизола в сыворотке крови больных СКВ, ПСШ, РА. В подгруппе больных СКВ коэффициент корреляции составил $r=-0.76$, $p<0.05$, в подгруппе больных ревматоидным артритом ($r=-0.64$, $p<0.05$), первичным синдромом Шегрена ($r=-0.51$, $p<0.05$).

Таблица 3

Динамика уровня общего холестерина (ммоль/л) в сыворотке больных системными заболеваниями соединительной ткани при проведении проб с кортикотропином до и после комбинированной терапии

Этап забора крови	Доноры n=9	Больные СЗСТ		
		СКВ	ПСШ	РА
		n=9	n=8	n=9
до КТ				
исходный	5.28±0.24	8.11±0.52***	7.56±0.34***	6.99±0.31***
через 2 часа	4.94±0.32	6.28±0.39*□	6.65±0.28**	6.48±0.52*
через 5 часов	4.62±0.29	5.71±0.23*□□	5.01±0.46	6.06±0.44*□□
после КТ				
исходный		7.47±0.31***	6.69±0.46*	6.17±0.34
через 2 часа		5.04±0.32□□●	5.10±0.47□●	5.06±0.28□●
через 5 часов		4.98±0.27□□□	5.07±0.31□□	4.76±0.36□□●

Примечание. * – достоверность различий с показателем в группе доноров на соответствующем этапе пробы, • – достоверность различий с исходным показателем в подгруппе; ? – достоверность различий показателей в подгруппе на аналогичных этапах в пробах до и после лечения; один символ – $p<0.05$, два символа – $p<0.01$, три символа – $p<0.001$.

Таким образом, изучение гормонального спектра крови у больных СЗСТ с высокой активностью патологического процесса и резистентным к применению традиционного лечения течением заболевания позволило выявить достоверное уменьшение функционального резерва коры надпочечников; снижение активности прогестеронообразования; снижение активности инсулярного аппарата; выраженный дисбаланс половых гормонов, снижение тиреоидной функции. В результате применения комбинированной терапии с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией происходит увеличение резервных возможностей надпочечников, о чем свидетельствует: повышение концентрации кортизола, уменьшение эстрадиол/тестостеронового коэффициента, отмечается тенденция к увеличению содержания общей фракции тироксина, трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина. Установлено наличие обратной корреляционной связи между секреторной активностью коры надпочечников и выраженностью гиперхолестеремии.

Динамика эндокринного статуса в процессе прогрессирования заболевания и проведения интенсивной комбинированной терапии является одной из

важнейших сторон компенсаторно-приспособительных процессов у больных СЗСТ, а также может характеризовать эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Досин Ю.М. Гормональные адаптивно-компенсаторные возможности организма при диффузных болезнях соединительной ткани. Автореф. ... докт. мед. наук: 14.00.39 / МГМИ.–Минск, 1997. – 48с.
2. Митьковская Н.П. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмосорбцией // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбил. науч. конф. – Минск, 2001. – Ч.2. – С.9–11.
3. Митьковская Н.П. Досин Ю.М., Борис А.М. Функциональное состояние щитовидной железы и глюкокортикоидная активность коры надпочечников у больных ревматоидным артритом в процессе проведения криоплазмафереза с плазмосорбцией // Бел. мед. журн. – 2003. – №3. – С. 55–59.
4. Плазмаферез и ультрафиолетовое облучение крови в комплексном лечении больных с ревматоидным артритом: Метод. рекомендации / В.В. Кирковский, Н.П. Митьковская, Ф.Н. Лабань и др. //МГМИ, Бел. центр экстр- и интракорпоральных методов коррекции гомеостаза – Минск, 2000. – 17 с.
5. Савченко М.А. Исследование показателей липидного обмена у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией в зависимости от характера течения патологического процесса. Автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / БГМУ. – Минск, 1997. – 24 с.
6. Da Silva J.A.P. Relationships between glucocorticoids and gonadal steroids in rheumatoid arthritis // Ann. N. Y. Acad.– 2002. – Vol.966.– P.158–165.
7. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE / K. Manger, M. Kusus, C. Forster e.a. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, №9. – P.846–850.
8. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis / M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni e.a. // Ann. of the New York Academy of Sciences – 2003. – Vol. 992. – P.107–117.
9. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boers, M. Nurmohamed, C. Doelman e.a // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, №9. – P.842–845.
10. Regulation of adrenocortical function by cytokines-relevance for immune-endocrine interaction / C. Marx, M. Ehrhart-Bornstein, S. Acherbaum, S. Bornstein // Horm. Metab. Res. – 1998. – Vol. 30, №6–7. – P.416–420.