

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ахмедханов С.Ш., Бийболатова К.А., Бейбалаева А.Т., Агмадова З.М., Саидова З.М.,
Заглиева С.С., Каримова А.М., Касаева Э.А.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» РД Минздрава России», Махачкала, e-mail: beybalaeva89@mail.ru

Имеются литературные данные о вероятном негативном воздействии на сердечную мышцу базисных препаратов, применяемых в терапии ревматоидного артрита. Проводилось исследование оценки воздействия используемых в лечении ревматоидного артрита базисных медикаментов на морфо-функциональные показатели камер сердца. Было обследовано 74 больных в возрасте от 25 до 65 лет с активным ревматоидным артритом (DAS28 не менее 3,2 балла). Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю включены пациенты с ревматоидным артритом, принимавшие только метотрексат, во 2-ю группу - больные, получающие комбинированную терапию (метотрексат и глюкокортикостероиды), в 3-ю группу – пациенты с ревматоидным артритом, принимавшие сочетанное лечение: метотрексат вместе с ингибитором ФНО-а (инфликсимабом). Длительность терапии – 9 месяцев. Анализируя результаты проведенного лечения метотрексатом в первой группе больных, можно отметить улучшение параметров диастолической функции левого желудочка, в то время как у пациентов с ревматоидным артритом второй группы наблюдалось усугубление диастолической дисфункции левого желудочка с прямой взаимосвязью с высоким уровнем активности ревматоидного артрита у пациентов. Следует отметить, что у пациентов 3 группы после сочетанного лечения метотрексатом с инфликсимабом не выявлено какой - либо значимой динамики, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния инфликсимаба на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, глюкокортикостероиды, инфликсимаб, левый желудочек

EVALUATION OF THE EFFECT OF PATHOGENETIC THERAPY ON THE MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF THE HEART IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Akhmedkhanov S.SH., Biybolatova K.A., Beybalaeva A.T., Agmadova Z.M., Saidova Z.M.,
Zaglieva S.S., Karimova A.M., Kasaeva E.A.

Dagestan State Medical University RD of the Ministry of Health of Russia, Makhachkala, e-mail: beybalaeva89@mail.ru

There is data on the likely negative effect on the heart muscle of basic drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. A study was conducted to assess the impact of basic medicines used in the treatment of rheumatoid arthritis on the structural and geometric state of the left heart. 74 patients 25-65 years ago with active rheumatoid arthritis (DAS28 more 3.2 points) were examined. All patients were divided into 3 groups: group 1 included rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate monotherapy, group 2 - patients receiving combination therapy (methotrexate + glucocorticosteroids), group 3 - rheumatoid arthritis patients receiving complex therapy: methotrexate in combination with TNF-a inhibitors (infliximab). The duration of treatment was nine months. Analyzing the results of methotrexate treatment in the first group of patients, it is possible to note an improvement in the diastolic function of the left ventricle. While the patients of the second group of rheumatoid arthritis had a deterioration in the diastolic function of the left ventricle, which directly correlated with the highest rates of rheumatoid inflammation activity. It should be noted that in patients of the third group, against the background of combination therapy of methotrexate with infliximab, no significant dynamics were revealed, which indicates the absence of a negative effect of infliximab on the cardiovascular system.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, glucocorticosteroids, infliximab, left ventricle

Ревматоидный артрит (РА) – распространённое заболевание, поражающее примерно 1% населения земного шара. Вследствие того, что у лиц с данной болезнью по причине ограничения подвижности опорно-двигательного аппарата значимо уменьшен объем физической нагрузки, кардиоваскулярные нарушения часто бывают замаскированы

длительное время. Вместе с тем, данные изменения играют большую роль в плане продолжительности и качества жизни пациента. Системные изменения при ревматоидном артрите, и в первую очередь сердечная дисфункция, формируют исход заболевания, вот почему такую значимость имеет их раннее выявление и специализированная терапия.

Патология сердца и сосудов развивается у лиц с РА значительно раньше, чем в популяции, оно связано как непосредственно с ревматоидным воспалением, так и с побочным действием медикаментов для лечения этой болезни [1]. Первые 10-15 лет с начала РА сердечно-сосудистые изменения возникают более чем у 35% пациентов и у немалого количества являются причиной смерти человека [2].

Нельзя дать однозначную интерпретацию анализу сердечного выброса в систолу [3]. В одних исследованиях [2, 3] отмечено развитие систолической дисфункции, а другие наблюдения [4, 5] показывают, что значимых изменений в функции левого желудочка (ЛЖ) не происходит. Несколько работ [6, 7, 8] свидетельствуют о нарушении диастолической функции левого желудочка у пациентов с РА, вместе с тем и сейчас отсутствуют четкие критерии, описывающие механизм нарушения диастолической функции левого желудочка. Несомненно лишь то, что данный показатель является одним из важных критериев и прогностических признаков в оценке сердечно-сосудистых рисков.

Ряд исследований говорит о нежелательном влиянии на сердечную мышцу лекарств, применяемых в терапии РА. Глюкокортикостероиды (ГКС) способствуют развитию артериальной гипертензии у 5-10% пациентов [9, 10]. С применением инфликсимаба связаны изменения сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, гипотензия, учащение либо снижение частоты ритма сердца, нарушения сердечного ритма.

Дополнительно нужно иметь в виду, что инфликсимаб, вероятно, ухудшает течение ранее имевшейся хронической сердечной недостаточности (ХСН) или сам приводит к появлению данной патологии [7, 9, 11].

Цель исследования: выяснить морфофункциональные параметры левых камер сердца у пациентов с РА и их динамику после применения патогенетического лечения метотрексатом, ГКС и инфликсимабом.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач обследовано 74 пациента с РА, наблюдавшихся в отделении ревматологии Республиканской клинической больницы им. Вишневого, а затем в поликлиниках по месту жительства. Диагноз РА обосновывался в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации.

Критерии включения больных в основную группу: заверенное больным информированное согласие на участие в исследовании и приверженность к терапии;

возрастная группа 25-65 лет; совпадение с критериями АКР 1987 г. для РА; активность заболевания (DAS28 более 3,2 балла); не имеющие выраженных кардиоваскулярных осложнений.

Критерии исключения больных из исследования: нежелание принимать участие в исследовании и нарушение рекомендаций врача; возраст более 65 лет; стойкая, рефрактерная к терапии артериальная гипертензия (АГ); обострение ИБС, ишемические атаки головного мозга; аритмии; терминальная хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA; инфекционные, аутоиммунные и онкологические болезни; острые и хронические заболевания печени; хроническая почечная недостаточность (когда креатинин сыворотки превышает 130 мкмоль/л); идиосинкразия к медикаментам.

1-ю группу (n=34) составили пациенты с РА, которым проводилось лечение только метотрексатом (15 мг/нед внутрь или внутримышечно).

Во 2-ю группу (n=30) включили больных, принимавших сочетанное лечение (метотрексат+глюкокортикостероиды (ГКС)). Метотрексат применялся в дозе по 15 мг/нед внутрь (или внутримышечно), а ГКС – конкретно метипред 8 мг/сут.

В 3-ю группу (n=10) объединили пациентов с РА, принимавших сочетанное лечение: метотрексат вместе с инфликсимабом. Надо отметить, что МТ применялся в дозе 15 мг/нед внутрь или внутримышечно в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг массы тела. Инфликсимаб вводили внутривенно капельно, после 1-го введения, затем снова, спустя 2, 4, 6 недель и каждую 8-ю неделю. В общем на весь курс 8 введений лекарства. Курс терапии в трех группах длился 9 месяцев.

Степень разрушения суставных поверхностей у пациентов определяли в ходе проведения рентгенографии кистей и стоп. При этом оцифровывали значимость эрозий в соответствии с методом Sharp G.C. [8]. Стадию РА по рентгенологическим данным определяли по методу Steinbrocker (1983).

Определение морфофункциональных изменений миокарда выполнялось при помощи эхокардиографии (ультразвуковой сканер Vivid E9) [9, 10]. Исследование трансмитрального тока крови выполнялось доплер-методикой. Исключить разночтения помогает пересчет с учетом площади поверхности тела, вычисляемой по номограмме Дюбуа. Ультразвуковые показатели распределялись таким образом: морфо-функциональные параметры, параметры систолической и диастолической функций. Статистический подсчет данных выполнялся с применением программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждения

У пациентов с РА, относящихся к 1 группе, выявлены определённые тенденции (таблица). Так, замечена склонность к возрастанию массы миокарда левого желудочка

(ММЛЖ), что дополнительно верифицируются ростом индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Кроме того, выявлена склонность к росту толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) как в систолу, так и в диастолу и размеров левого предсердия (ЛП).

Морфофункциональные показатели левых камер сердца после базисной терапии в разных группах больных РА

Показатели	1-я группа (n=34) монотерапия метотрексатом		2-я группа (n=30) метотрексат с метипредом		3-я группа (n=10) метотрексат с инфликсимабом	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
ММЛЖ (гр.)	178,1(151,6:217)	188,2(160,5:212,3)	149,1(142:172)	168(151:205)	152(143:168)	145,2(120:170)
ИММЛЖ (г/м ²)	104(86,3:138,2)	111,4(101,7:119,4)	92,8(86,9:107,5)	101(87:119)	87,58(78,2:94,4)	79,5(71,3: 96,4)
ТМЖП с. (см)	1,4(1,3:1,5)	1,5(1,4:1,7)	1,44(1,3:1,5)	1,4(1,2:1,6)	1,43(1,28:1,6)	1,33(1,28:1,4) *
ТМЖП д. (см)	0,9(0,8:1)	0,9(1,87:1,02)	0,85(0,8:0,9)	0,9(0,8:1)	0,82(0,8:0,85)	0,8(0,7:0,85)
ТЗСЛЖ с. (см)	1,6(1,5:1,66)	1,7(1,6:1,8)	1,7(1,6:1,7)	1,7(1,6:1,8)	1,58(1,5:1,75)	1,7(1,6:1,8)
ТЗСЛЖ д. (см)	0,92(0,8:1)	0,95(0,9:1)	0,85(0,8:0,94)	0,95(0,8:1)	0,87(0,85:0,9)	0,85(0,75:0,9)
ОТМЖП (см)	0,37(0,33:0,4)	0,39(0,36:0,41)	0,36(0,32:0,38)	0,37(0,33:0,39)	0,34(0,32:0,36)	0,33(0,31:0,36)
ОТЗСЛЖ (см)	0,38(0,35:0,4)	0,39(0,36:0,41)	0,36(0,34:0,4)	0,38(0,35:0,42)	0,36(0,34:0,38)	0,35(0,32:0,39)
ОТС (см)	0,37(0,34:0,40)	0,39(0,36:0,41)	0,36(0,33:0,39)	0,37(0,34:0,4)	0,35(0,33:0,37)	0,34(0,31:0,38)
МЖП/ЗСЛЖ (у. е.)	0,94(0,94:1)	1,0(0,94:1,03)	0,94(0,93:1)	0,94(0,91:1)	0,94(0,94:0,94)	0,94(0,93:0,94)
КДР (см)	4,9(4,6:5,2)	4,85(4,7:5,15)	4,7(4,6:4,9)	4,8(4,7:5,0)	4,75(4,5:5)	4,65(4,6:5)
КСР (см)	2,6(2,4:2,9)	2,65(2,45:3,1)	2,5(2,4:3,0)	2,5(2,4:2,9)	2,45(2,3:2,6)	2,35(2,3:2,5)
КДИ/ИММЛЖ (мл/м ² / г/м ²)	0,6(0,53:0,69)	0,6(0,53:0,64)	0,66(0,57:0,72)	0,61(0,57:0,75)	0,67(0,64:0,69)	0,69(0,64:0,84)
АО (см)	3,1(2,9:3,2)	3,15(2,9:3,4)	3,1(2,8:3,3)	3,1(2,9:3,3)	3,05(2,8:3,1)	3,1(2,8:3,4)
ЛП (см)	3,3(3,1:3,5)	3,4(3,2:3,65)	3,3(3,1:3,5)	3,5(3,3:3,6)*	3,3(2,9:3,6)	3,3(3,2:3,5)

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 -различия достоверны по сравнению с группой больных РА до начала терапии

Увеличивались и другие параметры: соотношение МЖП/ЗСЛЖ, относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР). Напротив, склонность к снижению замечена для конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР). Изменений не обнаружено для КДИ/ИММЛЖ и ТМЖПд. Из этого следует, что показатели морфофункциональных параметров левого желудочка и левого предсердия у пациентов с РА 1-й группы после терапии метотрексатом достоверной динамики не показали.

Структурные и функциональные параметры миокарда у 2-й группы пациентов с РА показали склонность к росту ММЛЖ, ИММЛЖ и размера ЛП (p=0,036). На фоне общей

тенденции к росту эхокардиографических параметров наиболее близки к достоверным значениям стали ТЗСЛЖ в систолу ($p=0,09$) и КДР ($p=0,06$).

Надо обратить внимание, что отмеченный рост относительной толщины стенок ЛЖ сочетался с увеличением КДР и большими цифрами ИММЛЖ, то есть у пациентов складывается концентрический вариант гипертрофии миокарда ЛЖ. Таким образом, у пациентов с РА 2-й группы отмечена склонность к ухудшению всех морфофункциональных параметров левых камер сердца.

У пациентов с РА 3-й группы зафиксирована склонность к снижению ММЛЖ и ИММЛЖ, т.е. у пациентов при лечении инфликсимабом обнаружено возвращение к норме ультразвуковых параметров ЛЖ, что говорит о положительном действии лекарства. ТМЖПс снизилась ($p=0,029$), также в период диастолы замечена склонность к снижению ТМЖП. Динамика других ультразвуковых параметров была недостоверной.

Таким образом, у пациентов с РА, получавших комплексное лечение МТ и инфликсимабом выявлена склонность к улучшению морфофункциональных показателей миокарда, снижается масса миокарда левого желудочка, объём сердца и толщина стенок миокарда.

1-я группа пациентов с РА, которые принимали метотрексат, показала отсутствие изменений структурно-функциональных параметров ЛЖ у 59% участников, в то время как у 41% пациентов определены различные варианты ремоделирования сердца. Из них концентрическая гипертрофия ЛЖ отмечена у 9%, а эксцентрическая гипертрофия ЛЖ - у 32% пациентов с РА.

По завершении терапии метотрексатом зарегистрирован рост количества нормальной геометрии ЛЖ (до 65%) и снижение концентрической гипертрофии ЛЖ (до 3%). Это означает, что в момент изучения морфофункциональных параметров миокарда не замечено достоверной разницы, дающей возможность судить об изменениях параметров ЛЖ у больных с РА, получавших лечение.

В ходе исследования выполнен подсчет изменений встречаемости разных вариантов ремоделирования сердца и у пациентов с РА 2-й группы. В данном случае нормальная геометрическая модель сердца определялась у 77,0% лиц, в 23% случаев зарегистрированы различные типы ремоделирования ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ зафиксирована в 16 % случаев, также надо отметить, что чаще встречается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (13,0 %), концентрическая – только у 7,0%.

Еще у меньшего процента наблюдаемых отмечены другие типы ремоделирования ЛЖ. Можно заключить, что у пациентов 2-й группы после лечения метипредом выявлено снижение случаев нормальной геометрии ЛЖ с 84% до 77%.

У пациентов с РА, принимавших метотрексат с инфликсимабом (3-я группа), нормальная геометрия ЛЖ отмечалась у 90% лиц, а у 10% пациентов с РА - эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, вместе с тем изменений типов гипертрофии после лечения инфликсимабом не выявлено. Это позволяет заключить, что у пациентов с РА, получавших инфликсимаб, отсутствует склонность к развитию какого-либо типа ремоделирования миокарда ЛЖ.

Определение систолической функции ЛЖ у пациентов с РА в процессе получения патогенетического лечения

В 1-й группе исследования на фоне терапии метотрексатом выявлено уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР), иКДР, фракции выброса (ФВ), степени систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS) и рост конечно-систолического размера ЛЖ (КСР), иКСР, ударного объема (УО), иУО, минутного объема (МО), иМО.

В свою очередь во 2-й группе показатели КДР достоверно увеличились после курса лечения, в который входили кортикостероиды ($p < 0,05$). Однако показатели иКДР достоверной динамики не показали. Схожим образом изменялись и ФВ, иУО, МО и сердечный индекс (СИ). После сочетанного курса лечения с использованием метипреда у пациентов с РА определен статистически значимый рост КДР ($p=0,047$), это говорит о нарастании объема ЛЖ. Имели склонность к росту и иКДР, УО, иУО, МО, СИ, которым сопутствовало статистически незначимое снижение ФВ.

Таким образом, можно сказать, что у пациентов с РА, принимавших в составе терапии ГКС, постепенно формируется систолическая дисфункция ЛЖ по гиперкинетическому типу. Это подтверждается тем, что у больных с РА, принимавших ГКС, замечено расширение ЛЖ вместе с ростом фракции сократимости, ФВ и УО. По всей видимости, значимую роль в этом играет механизм Франка-Старлинга с включением симпатoadреналовой системы небольшими дозами кортикостероидов.

Также определена взаимозависимость длительности терапии кортикостероидами с показателем конечно-систолического миокардиального стресса, что говорит о том, что при долгом введении в организм пациента с РА кортикостероидов возможно нарушение тонкого баланса эффективной гемодинамической функции и перегрузке ЛЖ объемом. В нашем исследовании также выявлена обратная зависимость между сроком терапии данными медикаментами и соотношением интеграл Е/общий интеграл ($r=-0,48$, $p < 0,05$), что говорит о том, что долгое введение кортикостероидов сильнее всего оказывает действие на фазу активной релаксации, чем на жесткость миокарда ЛЖ.

В 3-й группе пациентов, где в сочетанное лечение был включен инфликсимаб, зафиксировано статистически незначимое снижение объема ЛЖ по следующим параметрам: КДР, КСР, иКДР и иКСР. ФВ недостоверно выросла. В отношении УО, УОи, МО и СИ

замечена склонность к их уменьшению на фоне инфликсимаба, которая не достигла статистической значимости.

Обобщая, можно сказать о склонности к нормализации систолических параметров сердца в 3-й группе пациентов с РА.

Определение диастолической функции ЛЖ у пациентов с РА в процессе получения патогенетического лечения

В 1-й группе пациентов с РА достоверно выросли пиковые скорости E и A ($p=0,027$). Время изоволюмического расслабления в данной группе пациентов тоже возрастало после курса терапии метотрексатом, что доказывает замедление активной релаксации миокарда. Изменение параметров: соотношение E/A, время замедления E, ВИР было статистически незначимым. Это означает, что статистически значимая разница по завершении курса терапии, определяемая по данным абсолютных значений пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ, говорит об оптимизации механизма активного расслабления миокарда ЛЖ.

Полученные в исследовании данные соответствуют данным литературы, где указано, что применение метотрексата у больных РА сопровождается ростом выработки аденозина, ингибирующего образование коллагеназы, а, кроме того, отмечается рост коллагенообразования в печени с последующим ее фиброзом. Вышесказанное позволяет вынести гипотезу, что увеличение жесткости миокарда ЛЖ сопряжено с повышенным образованием коллагена.

У пациентов 2-й группы выявлена склонность к возрастанию пиковых скоростей E, A. Кроме того, хотя и статистически незначимо, но снижался показатель соотношения пиковых скоростей E/A, а это служит отрицательным прогностическим критерием. Достоверно снизилось время замедления E ($p=0,005$), а время изоволюмического расслабления (ВИР) после курса терапии статистически значимо ($p=0,025$) выросло, что говорит о развитии нарушения диастолической функции ЛЖ.

В целом у пациентов с РА выявлено усугубление диастолической дисфункции ЛЖ, что выражается нарушением активного расслабления миокарда с достоверным ростом времени замедления E и ВИР.

3-я группа пациентов с РА, где применялся инфликсимаб, не показала статистически значимой динамики показателей диастолической функции ЛЖ. Статистически незначимо уменьшились вольтаж пиковых скоростей E и A в динамике до и после курса лечения. Соотношение пиковой скорости E/A статистически незначимо выросло, хотя это приближено к норме.

Таким образом, диастолическая функция ЛЖ после применения метотрексата и инфликсимаба фактически не претерпела изменений. Полученные показатели сопоставимы с

данными других исследователей, определявших действие инфликсимаба на структурно-геометрические показатели миокарда.

Вероятно, анти-ФНО терапия, значимо снижающая воспалительную активность РА, судя по всему, приносит пользу в предотвращении формирования сердечной недостаточности, особенно у пациента отсутствует прием ингибиторов циклооксигеназы-2 и ГКС.

Выводы

1. Проведение курса терапии метотрексатом пациентам с РА сопровождается склонностью к оптимизации у них диастолической функции ЛЖ.

2. Сочетанная терапия метипредом с метотрексатом у пациентов с РА сопровождалась тенденцией к усугублению диастолической дисфункции ЛЖ, что было взаимосвязано с большими показателями активности ревматоидного артрита.

3. У пациентов с РА сочетанная терапия метотрексатом с инфликсимабом не показала какой-либо значимой динамики, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния инфликсимаба на ССС.

Список литературы

1. Бийболатова К.А., Ахмедханов С.Ш., Джамалутдинова А.Д. Нарушения функции внешнего дыхания при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2008. № 2. С. 16-21.
2. Хоролец Е.В. Кардиоваскулярные осложнения при ревматоидном артрите // Главный врач. 2020. № 2. С. 39-43.
3. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4. С. 421–433.
4. Мазуров В.И., Кольцов А.В., Топорков М.М., Качнов В.А., Цыган Е.Н., Тыренко В.В., Труфанов Г.Е., Железняк И.С., Никитин А.Е., Долгих С.В., Шульман Ю.Б. Оценка поражения миокарда при различных вариантах ревматоидного артрита на фоне базисной и биологической терапии (инфликсимабом) // Научно-практическая ревматология. 2010. № 6. С. 10-16.
5. Чичасова Н.В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 60–71.
6. Бадюкин В.В. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза // Современная ревматология. 2016. № 1. С. 67–71.
7. Анкудинов А.С. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 181-185. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2382.

8. Анкудинов А.С. Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 4. С. 407-411.

9. Комердус И.В., Будул Н.А., Чеканова А.В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) // РМЖ. 2017. № 1. С. 45-48.

10. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rev. Bras. Reumatol. 2012. V. 52(4). P. 580–593.

11. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 344 с.