

Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования – изучение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела (ПО) позвоночника и шейки бедренной кости (ШБК) у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (SpA) и выявление ее связи с воспалительной активностью заболевания.

Материал и методы. Обследовано 73 пациента в возрасте 18–45 лет с воспалительной болью в позвоночнике, длительностью не менее 3 мес и не более 5 лет. Диагноз аксиального SpA был установлен в соответствии с критериями ASAS 2009 г. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI и ASDAS СРБ, для оценки функционального статуса – BASFI. Обследование включало: определение HLA-B27, рентгенографию таза и ПО позвоночника, магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника, тазобедренных суставов (ТБС, при наличии клинических признаков их поражения), денситометрию ПО (L_{1-IV}) позвоночника и ШБК. Учитывая молодой возраст пациентов, для оценки МПК использовали Z-критерий. Снижением МПК считается значение Z-критерия ≤ -2 стандартных отклонения (СО) хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Результаты. Медиана показателей Z-критерия составила: $-0,7(-1,3; -0,3)$ СО для ШБК и $-0,9(-1,6; -0,5)$ СО для ПО позвоночника. Снижение МПК хотя бы в одном исследуемом отделе выявлено у 13 (17,8%) больных: у 11 (15,1%) – в ПО, у 5 (6,8%) – в ШБК, у 3 (4,1%) – в двух отделах. Не отмечено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, СРБ). Установлена связь между наличием воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и снижением МПК в том же отделе. МРТ-спондилит выявлен у 8 пациентов. Среди больных, имевших спондилит ПО, у 5 определялось снижение МПК в ПО позвоночника, у 3 были нормальные значения МПК. Из 65 пациентов, не имевших МРТ-спондилита ПО, снижение МПК в этом же отделе было у 6, а у остальных (n=59) пациентов отмечались нормальные значения МПК в ПО позвоночника ($p=0,0014$).

Заключение. Выявлена ассоциация между наличием активных воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника и снижением МПК в этом же отделе аксиального скелета. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем аксиальном SpA – результат локального воспаления.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; минеральная плотность костной ткани; спондилит; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2015;(1):31–34.

Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis

Gubar E.E., Dubinina T.V., Demina A.B., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Shubin S.V., Godzenko A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) in patients with early axial spondyloarthritis (SpA) and to reveal its association with inflammatory disease activity.

Subjects and methods. Seventy-three patients aged 18–45 years with inflammatory back pain lasting at least 3 months and not more than 5 years were examined. Axial SpA was diagnosed according to the 2009 ASAS criteria. BASDAI and ASDAS C-reactive protein (CRP) values were used to estimate disease activity; BASFI was employed to evaluate functional status. The examination encompassed determination of HLA-B27, X-ray of the pelvis and LS, magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints, LS, and hip joints (in the presence of clinical signs of their injuries), densitometry of LS (L_{1-IV}) and FN. By taking into account the young age of patients, the Z-score was applied to measure BMD. The latter is considered lower if the Z-score is $1-2$ standard deviations (SD) in at least one of the segments under study.

Results. The median Z-score was $-0.7(-1.3; -0.3)$ SD for FN and $0.9(-1.6; -0.5)$ SD for LS. Reduced BMD in at least one of the segments

under study was detected in 13 (17.8%) patients: that in LS and FN in 11 (15.1%) and 5 (6.8%) patients, respectively. Lower BMD was observed in two segments in 3 (4.1%) patients. No association was found between lower BMD and age, gender, disease activity (BASDAI, ASDAS), and laboratory inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP). A relationship was established between inflammatory changes according to the data of MRI of LS (MRI spondylitis) and reduced BMD in the same segment. MRI spondylitis was detected in 8 patients. Five and 3 patients with spondylitis of LS were found to have lower and normal BMD in this segment, respectively. Six out of 65 patients without MRI spondylitis in LS had its reduced BMD and the remaining (n=59) patients had its normal BMD ($p=0.0014$).

Conclusion. There was an association between the active inflammatory changes as evidenced by LS MRI and the reduced BMD in this segment of the axial skeleton. Our data validate the hypothesis that in early axial SpA, bone is lost in the vertebral bodies due to local inflammation.

Key words: axial spondylitis; reduced bone mineral density; magnetic resonance imaging; spondylitis.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Dubinina TV, Demina AB, et al. Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):31–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-31-34>

Остеопороз (ОП) – заболевание скелета, для которого характерны нарушение метаболизма костной ткани с преобладанием костной резорбции над процессами костеобразования, нарушение микроархитектоники, усиление хрупкости и снижение прочности кости и повышение риска переломов [1]. Частота ОП, а также механизм его развития у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и другими формами спондилоартрита (СпА) изучены недостаточно. По данным разных авторов [2], частота ОП у больных АС варьирует от 18,7 до 62%. При АС имеется корреляция между снижением МПК в поясничном отделе (ПО) позвоночника и шейке бедренной кости (ШБК) [3]. Потерю костной массы при СпА часто выявляют у пациентов с продвинутой стадией заболевания, т. е. при рентгенологически подтвержденном диагнозе АС [4], когда ОП может быть обусловлен иммобилизацией. В то же время было показано, что ведущим фактором ОП при АС является стойкая воспалительная активность [5, 6].

В основе патологических механизмов костной резорбции при СпА лежит воспаление, более конкретно – дисбаланс в системе RANKL/OPG [7]. Важную роль в патогенезе ОП при СпА играют провоспалительные цитокины, обладающие способностью стимулировать резорбцию костной ткани, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) [8], интерлейкин (ИЛ) 6 [8], ИЛ17 [9], ИЛ23 [9] и некоторые другие. Ингибиторы ФНО α , обладая противовоспалительным эффектом, блокируют активацию остеокластов [8]. Показано, что инфликсимаб [10, 11] и этанерцепт [12] не только подавляют клинические и определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки воспаления при АС, но и способствуют повышению МПК в позвоночнике и бедренной кости.

Современные работы свидетельствуют о том, что у больных аксиальным СпА уже в ранних стадиях заболевания наблюдается существенная потеря костной массы, что коррелирует с активностью воспаления [13]. При СпА патологический процесс начинается с локального воспаления энтезисов. Потеря костной массы происходит в областях, прилегающих к зонам воспаления: в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости, но не в костях предплечья [14]. Можно провести аналогию с ранним РА, при котором выраженное снижение МПК в костях предплечья ассоциируется с артритом суставов кистей [13].

Исследований, посвященных оценке потери костной массы у больных с ранней (дорентгенологической) стадией СпА, мало. G. Haugeberg и соавт. [13] при обследовании 30

больных ранним СпА обнаружили, что снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости коррелирует с высокими показателями СРБ и выраженностью костно-мозгового отека (КМО) в области крестцово-подвздошных суставов (КПС) по данным МРТ. Более того, у пациентов (n=8), имевших достоверное снижение МПК за 12 мес наблюдения, спустя 8 лет был выявлен рентгенологически определенный сакроилиит. А у больных (n=22), не имевших потери костной массы в течение первого года наблюдения, структурных изменений в КПС через 8 лет не обнаружено. K. Briot и соавт. [14] при первичном обследовании (включавшем денситометрию ПО и ШБК) 708 пациентов с ранним СпА выявили снижение костной массы у 14,7%. У 95 (35,8%) из 708 пациентов обнаружено значительное снижение МПК (более чем на 0,03 г/см² в одном из исследуемых отделов) за 2-летний период наблюдения. Снижение костной массы в ШБК ассоциировалось с высокими показателями активности по индексу BASDAI, в ПО позвоночника – с показателями ADSAS СРБ. Авторы выявили протективный эффект постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и высокого индекса массы тела у пациентов.

Исследований, посвященных изучению МПК у больных ранним аксиальным СпА, по нашим сведениям, в России до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования состояла в изучении МПК ПО позвоночника и ШБК у пациентов с ранним аксиальным СпА и сопоставлении полученных данных с клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 73 пациента (33 мужчины и 40 женщин) с диагнозом аксиального СпА, установленным в соответствии классификационными критериями ASAS 2009 г. [15]. В научно-консультативном отделении НИИР им. В.А. Насоновой отбирали больных в возрасте 18–45 лет, имеющих воспалительную боль в спине в соответствии с критериями ASAS, длительностью не более 5 лет. В исследование не включали беременных женщин, пациентов с противопоказаниями к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава – ТБС, металлоконструкции на позвоночнике и др.), а также больных с тяжелой органной патологией, алкоголизмом, наркоманией, психиатрическими заболеваниями. Все пациенты проживали в Москве или Московской области и обратились в поликлинику НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2012 г. по сентябрь 2013 г. Средний возраст пациентов составил $28,3 \pm 6,4$ года, длительность клинических симптомов – $19,9 \pm 14,4$ мес.

У 63% больных также имелся периферический артрит, у 31,5% – клинические признаки поражения ТБС. Среднее значение СРБ составило $28,9 \pm 38,5$ мг/л, у большинства больных (90,4%) выявлен антиген HLA-B27. Клиническая характеристика больных была представлена нами ранее [16].

Клиническую активность СпА определяли с использованием индексов BASDAI и ASDAS СРБ [17]. У пациентов, включенных в исследование, индекс BASDAI составил $4,1 \pm 1,9$ балла, ASDAS СРБ – $2,7 \pm 1,3$ балла. Оценку функционального статуса проводили с помощью функционального индекса BASFI [17]. Индекс BASFI составил $2,6 \pm 2,1$ балла. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП), индексов BASDAI и BASFI использовали числовую рейтинговую шкалу с количеством баллов от 0 до 10. Всем пациентам проводили МРТ КПС и ПО позвоночника.

Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывалось наличие боли в области этих суставов в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений в них) выполняли также МРТ ТБС. МРТ проводили на аппарате Signa Exite (General Electrics, Германия; 0,35 Т, матрица 288×192). ПО позвоночника исследовали в сагиттальных, КПС – в полукоронарных, ТБС – в аксиальной и коронарной проекциях. Активные воспалительные изменения определяли в режиме STIR [17] с толщиной срезов 4 мм. Наличие воспалительных изменений в КПС, позвоночнике и ТБС констатировали, если признаки остейта выявлялись как минимум на двух срезах или если визуализировалось более двух гиперинтенсивных очагов активного воспаления на одном срезе [17]. При оценке МРТ-признаков коксита, помимо остейта, учитывали также наличие выпота в полость сустава [17]. Всем пациентам проводили денситометрию ПО (L₁₋₄) позвоночника и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (2007) [18], для оценки МПК использовали Z-критерий. Снижением МПК считается значение Z-критерия на ≥ 2 стандартных отклонения (СО) хотя бы в одном из исследуемых отделов.

У пациентов, включенных в исследование, ограничивали применение глюкокортикоидов (ГК). Внутрисуставные введения ГК допускались не более 2 раз за 3 мес. У 2 больных в связи с высокой активностью заболевания до начала исследования проводилась пульс-терапия ГК (преднизолон, суммарно 1500 мг); 5 пациентов до включения в исследование получали ГК внутрь, но не более 3 мес (суточная доза ГК не превышала 10 мг для преднизолона или 8 мг для метипреда). На момент обследования пациентов ГК, применявшиеся внутрь, были отменены. Ни у кого из женщин не отмечалось наступления менопаузы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft,

США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. По результатам денситометрии у 73 пациентов с аксиальным СпА медиана показателей Z-критерия составила: $-0,7(-1,3; -0,3)$ СО для ШБК и $-0,9(-1,6; -0,5)$ СО для ПО позвоночника. Снижение МПК хотя бы в одном исследуемом отделе выявлено у 13 (17,8%) больных, у 11 (15,1%) пациентов отмечалось снижение костной массы в ПО, у 5 (6,8%) – в ШБК. У 3 (4,1%) больных диагностировано снижение МПК в двух отделах. Не выявлено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, СРБ; см. таблицу).

Взаимосвязь между снижением МПК и другими параметрами у пациентов с ранним аксиальным СпА

Показатель	Больные со снижением МПК (n=13)	Больные с нормальными показателями МПК (n=60)	p
Пол:			
м.	5	28	0,6
ж.	8	32	0,6
BASDAI	$4,36 \pm 2,14$	$4,05 \pm 1,87$	0,46
ASDAS	$3,01 \pm 0,93$	$2,62 \pm 1,31$	0,16
СРБ	$31,21 \pm 42,12$	$20,54 \pm 18,58$	0,89
Длительность заболевания, мес	$24,8 \pm 17,98$	$18,60 \pm 13,30$	0,11
Возраст, годы	$27,6 \pm 4,59$	$28,44 \pm 6,80$	0,11

При сопоставлении результатов денситометрии и МРТ получены следующие данные. Активное воспаление в КПС (МРТ-саркоилит) выявлено у 53 из 73 больных. Среди 53 больных с МРТ-саркоилитом у 10 определялось снижение МПК, а у 43 были нормальные показатели МПК. В группе пациентов без МРТ-саркоилита (n=20) снижение МПК отмечено у 3, у 17 пациентов потери костной массы не наблюдалось (p=0,7).

Мы проанализировали взаимосвязь между наличием воспалительных изменений по данным МРТ и снижением МПК в том же отделе аксиального скелета. Воспалительные изменения в ПО позвоночника при МРТ (МРТ-спондилит) определялись у 8 пациентов. У 5 из этих больных имелось снижение МПК в ПО позвоночника, а у 3 сохранялись нормальные значения МПК. Из 65 пациентов без МРТ-спондилита ПО снижение МПК в этом же отделе определялось у 6, а у остальных пациентов (n=59) не было потери костной массы в ПО позвоночника (p=0,0014). Пациенты с нормальными показателями МПК и больные, у которых имелась потеря костной массы, по возрасту не отличались (p=0,60).

Коксит по данным МРТ выявлен у 21 больного. Среди больных с кокситом снижение МПК в ШБК диагностировано у 2 пациентов, а у 19 сохранялись нормальные значения МПК в ШБК. Среди больных без МРТ-коксита (n=52) потеря костной массы в ШБК наблюдалась у 3, а в 49 случаях отмечены нормальные показатели МПК (p=0,57).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 18% молодых пациентов (средний возраст — 28 лет) с аксиальным СпА при небольшой длительности заболевания (в среднем — 20 мес) было диагностировано снижение МПК.

В настоящем исследовании выявлена ассоциация между наличием активных воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника и снижением МПК в этом же отделе аксиального скелета. Наши данные во многом согласуются с результатами обследования DESIR-когорты [14]. К. Briot и соавт. [14] впервые показали, что одним из основных факторов риска потери костной массы при раннем аксиальном СпА является наличие активного МРТ-спондилита. Ранее G. Haugeberg и соавт. [13] обнаружили корреляцию между снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости и выраженностью КМО в области КПС. В этих работах также обсуждалась связь между потерей костной массы и активностью воспаления (о которой судили по показателям СРБ, ADSAS СРБ и BASDAI) у больных ранним аксиальным СпА [13, 14]. В настоящем исследовании не удалось выявить ассоциации между снижением МПК и активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), а так-

же такими лабораторными показателями воспаления, как повышение СОЭ и уровня СРБ, что могло быть связано с недостаточным числом наблюдений в настоящей работе.

Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем СпА — результат локального воспаления. При АС возникает парадокс: с одной стороны, хроническое воспаление ведет к потере костной массы в центральной части тела позвонка, с другой — реакцией на хроническое воспаление является избыточное костеобразование вокруг позвонков [5]. Эти процессы приводят к снижению прочности кости, а также ригидности позвоночного столба за счет образования синдесмофитов, что значительно увеличивает риск переломов позвонков [19].

Заключение. Таким образом, при аксиальном СпА потеря костной массы наблюдалась уже в ранних стадиях заболевания и являлась результатом активного воспаления, выявленного при МРТ, что свидетельствует о необходимости проведения ранней адекватной противовоспалительной терапии. Дальнейшее наблюдение за нашей когортой пациентов с аксиальным СпА позволит оценить динамику показателей МПК на фоне проводимой терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
2. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1511–9.
3. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2004 Jul;71(4):291–5.
4. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. *Современная ревматология*. 2014;(3):45–50. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):45–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-45-50>
5. Wendling D. Bone Loss in Ankylosing Spondylitis: Can We Put the Puzzle Together? *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1184–5.
6. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ, Васильева АГ. Изменения минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилитом. Остеопороз и остеопатии. 2011;(3):14–8. [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'eva AG. Changes in mineral density of bone tissue in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(3):14–8. (In Russ.)].
7. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- β ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1197–200. Epub 2006 Mar 27.
8. Klingberg E. Clinical study on osteoporosis in ankylosing spondylitis. [Dissertation]. Gothenburg: Centre for bone and arthritis research department of rheumatology and inflammation research Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg; 2013.
9. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011 Feb;30(2):269–73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4. Epub 2010 Dec 17.
10. Allali F, Breban M, Porcher R, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):347–9.
11. Раскина ТА, Пирогова ОА. Влияние терапии инфликсимабом на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом. Остеопороз и остеопатии. 2013;(3):13–6. [Raskina TA, Pirogova OA. The effect of treatment with infliximab on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(3):13–6. (In Russ.)].
12. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, et al. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):1020–1.
13. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D, et al. Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthropathy: a 1-year observational study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1364–6. doi: 10.1136/ard.2009.124982. Epub 2010 May 6.
14. Briot K, Paternotte S, Miceli-Richard C, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and high body mass index prevent bone loss in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:Suppl.3:667.
15. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6. doi: 10.1136/ard.2009.108217. Epub 2009 Mar 17.
16. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507–12. [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507–12. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
18. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
19. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):151–64. Epub 2006 Dec 19.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.