Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции

Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель исследования — оценить минеральную плотность кости (МПК) у мужчин с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 72 пациента мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) с развернутой или поздней стадией заболевания; средний возраст пациентов — $43,2 \pm 9,1$ года (основная группа). Контрольную группу составили 70 практически здоровых мужчин того же возраста ($46,7 \pm 1,9$ года), ранее не имевших переломов костей и не предъявляющих жалоб на ОП.

У обследованных основной и контрольной групп определяли МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты исследования. Выявлено статистически достоверное снижение МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС. Остеопенический синдром (ОПС) установлен у 44 (61,1%) пациентов основной группы: остеопения (ОПе) — у 16 (22,2%) и ОП — у 28 (38,9%). В контрольной группе ОПС выявлен у 16 (21,62%) пациентов: ОПе — у 12 (16,21%) и ОП — у 4 (5,40%). В развернутой стадии АС снижение МПК отмечено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, в поздней стадии — только в шейке бедра.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; мужской пол; минеральная плотность кости.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: 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.

Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylitis

Pirogova O.A., Raskina T.A., Letaeva M.V.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia
22A, Voroshilov St., Kemerovo 650029

Objective: to estimate bone mineral density (BMD) in men with ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. Seventy-two male patients (mean age 43.2 ± 9.1 years) diagnosed with extended- or late-stage AS (according to the 1984 modified New York criteria) (a study group) were followed up. A control group consisted of 70 apparently healthy men of the same age (46.7 ± 1.9 years) with neither a history of bone fractures and no complains about osteoporosis (OP). In the study and control groups, BMD was determined by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. The patients with AS were found to have statistically significantly lower BMD in the femoral neck and lumbar spine. In the study group, osteopenic syndrome (OPS) was identified in 44 (61.1%): osteopenia (OPe) in 16 (22.2%) and OP in 28 (38.9%). In the control group, OPS was detected in 16 (21.62%) patients, OPe in 12 (16.21%), and OP in 4 (5.40%). Lower BMD was noted in both the femoral neck and lumbar spine in the extended stage of AS and only in the femoral neck in its late stage.

Key words: ankylosing spondylitis; male sex; bone mineral density.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: 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. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):45–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-45-50>

Остеопороз (ОП) — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости (МПК) и качества кости (архитектоника, накопление повреждений, минерализация) [1–3]. Социальное значение ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, которые обуславливают значительный подъем показателей инва-

ливности и большие материальные затраты в области здравоохранения [1].

ОП в ревматологии рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений большинства хронических ревматических заболеваний, а также противоревматической терапии. Интерес к проблеме вторичного ОП и многочисленные исследования, в том числе крупные проспективные когортные, а также метаанализы, систематиче-

ские обзоры, выполненные в последние годы с целью оценки влияния различных заболеваний на развитие ОП и риск возникновения остеопоротических переломов, позволили обозначить круг заболеваний, ассоциированных с ОП [4].

Большой интерес вызывает изучение ОП при анкилозирующем спондилите (АС), так как уникальной особенностью его патогенеза является развитие двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков и костной потери, приводящей к развитию ОП как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [5].

АС — заболевание, относящееся к группе спондилоартритов и характеризующееся развитием хронического системного воспалительного процесса с преимущественным поражением осевого скелета. Основным клиническим симптом АС — воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике — является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах и структурах позвонков [6, 7].

Распространенность АС, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 1,4%. Согласно результатам эпидемиологического исследования, выполненного в 2008 г., распространенность АС в России составляет 0,1%, что, вероятно, свидетельствует о неудовлетворительной и поздней его диагностике [8]. Мужчины болеют в несколько раз чаще, чем женщины [6, 7].

Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, в том числе и АС, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления [9, 10]. ОП при АС встречается во всех возрастных группах и диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Частота ОП у пациентов с АС, по данным разных авторов [11–13], может составлять от 18,7 до 62%, остеопении (ОПе) — от 50 до 92%.

Особого внимания заслуживает изучение общих патогенетических механизмов в развитии ОП и АС. В развитии ОП при АС, помимо общих факторов риска (возраст, пол, генетическая предрасположенность, низкая масса тела, первичный или вторичный гипогонадизм и др.), особое значение приобретают факторы, ассоциированные с самим заболеванием: длительность АС, активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений [12], а также поражение периферических суставов [12, 14–17]. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при АС точно не установлен.

Результаты исследования факторов риска ОП, ассоциированных с АС, у мужчин малочисленны и противоречивы, роль каждого из них в нарушении костного метаболизма до конца не изучена. Однозначного представления об изменении МПК у мужчин при АС нет.

Цель данного исследования — определение МПК у мужчин с АС.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 144 мужчины: 72 с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.) [18], и 70 без АС и других аутоиммунных заболеваний.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст больных — 43,2±9,1 года. Контрольную группу составили 70 практически здоровых муж-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Показатель	Число больных
Давность заболевания, годы:	
<10	38 (52,7)
≥10	34 (47,2)
Форма заболевания:	
аксиальная	44 (61,1)
периферическая	28 (38,8)
Активность болезни по индексу BASDAI:	
<4,0	15 (20,8)
≥4,0	57 (79,2)
Рентгенологическая стадия:	
II	14 (19,4)
III	22 (30,5)
IV	36 (50,0)

Примечание. В скобках — процент больных.

чин аналогичного возраста (46,7±1,9 года), ранее не имевших переломов костей и не предъявляющих жалоб на ОП.

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 (Norland, США) в г/см² и по Z-критерию. Поскольку все мужчины, участвовавшие в исследовании, были моложе 50 лет, для оценки МПК использовали Z-критерий. Диагноз ОП устанавливали при его значении ниже -2,0 SD (согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии — ISCD) [1]. Z-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы у здоровых. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Z-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования. Выявлено статистически достоверное снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС по сравнению с показателями МПК у мужчин без АС. Так, у мужчин с АС МПК шейки бедра составила 0,8103±0,02 г/см² и -1,39±0,15 SD по Z-критерию, то во время как в контрольной группе — соответственно 0,9380±0,02 г/см² (рис.1) и -0,19±0,15 SD (p<0,001 и p<0,001).

В основной группе МПК в поясничном отделе позвоночника достигала 0,9719±0,03 г/см² и -0,79±0,14 SD по сравнению с показателями в контрольной группе — 1,1069±0,02 г/см² и -0,15±0,11 SD (p<0,001 и p<0,001; см. рис. 1).

В группе с АС нормальные показатели МПК определены в 28 (38,9%) случаях, в группе без АС — в 58 (78,37%).

Остеопенический синдром (ОПС) в основной группе установлен у 44 (61,1%) пациентов: ОПе — у 16 (22,2%) и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рис. 1. Средние показатели МПК (в г/см²) у больных АС и здоровых

ОП – у 28 (38,9%; рис. 2, а). В контрольной группе ОПС выявлен у 16 (21,62%) обследованных: ОПе – у 12 (16,21%) и ОП – у 4 (5,40%; см. рис. 2, б).

Для изучения связи между денситометрическими показателями и рентгенологической стадией больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу (А) вошли 19 больных со II рентгенологической стадией, во 2-ю (Б) – 20 больных с III рентгенологической стадией и в 3-ю (В) – 33 больных с IV рентгенологической стадией.

При оценке денситометрических показателей выявлено достоверное снижение МПК и Z-критерия в шейке бедра по сравнению с контрольной группой у всех больных независимо от рентгенологической стадии АС (табл. 2).

Рис. 2. Структура МПК у больных АС (а) и здоровых (б)

При изучении показателей в поясничном отделе позвоночника установлено достоверное снижение МПК и Z-критерия у больных со II и III рентгенологической стадией по сравнению с контрольной группой, в то время как при IV стадии АС МПК и Z-критерий достоверно не отличались от аналогичных показателей у мужчин без АС.

При сопоставлении денситометрических показателей в группах больных в зависимости от рентгенологической стадии установлено достоверное повышение этих показателей в поясничном отделе позвоночника по мере прогрессирования рентгенологических изменений (рис. 3). В шейке бедра при увеличении рентгенологической

стадии АС достоверных различий в денситометрических показателях не получено.

Так, в поясничном отделе позвоночника наименьшие денситометрические показатели установлены у мужчин со II рентгенологической стадией АС, у которых МПК составила $0,8502 \pm 0,03$ г/см², а самые высокие – у больных с IV рентгенологической стадией АС: $1,0191 \pm 0,03$ г/см² ($p < 0,001$), или $-1,58 \pm 0,20$ SD и $-0,42 \pm 0,17$ SD ($p < 0,001$) соответственно.

В шейке бедра при аналогичном соотношении указанных параметров различия показателей носили недостоверный характер. Так, в шейке бедра наименьшие показатели МПК у пациентов со II рентгенологической стадией АС составили $0,7802 \pm 0,03$ г/см², а с IV рентгенологической стадией – $0,8408 \pm 0,02$ г/см² ($p = 0,071$), $-1,87 \pm 0,03$ SD и $-0,99 \pm 0,02$ SD ($p = 0,058$) соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что прогрессирование рентгенологических изменений у больных АС сопровождается повышением денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у мужчин с АС МПК достоверно ниже, чем у мужчин без АС как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, что может служить доказательством того, что АС оказывает системное негативное влияние на костную массу.

Установлено, что МПК поясничного отдела позвоночника у больных с поздней стадией АС достоверно не отличалась от таковой у здоровых, что согласуется с многочисленными результатами других исследований [7, 15–17]. Так, J.P. Devogelaer и соавт. [16] при рентгенологическом обследовании 70 больных АС выявили ОП позвоночника у 69% мужчин и 50% женщин, но при оценке костной плотности у этих же пациентов методом двухфотонной абсорбциометрии было отмечено, что при поздней стадии АС имелаась нормальная МПК в поясничном отделе позвоночника. Это ассоциировалось с двумя противоположными процессами – ОП тел позвонков (подтвержденным методом количественной компьютерной томографии – КТ) и оссификацией паравертебральных тканей.

E.S. Meirelles и соавт. [17] при обследовании 30 бразильских пациентов с АС методом двухфотонной абсорбциометрии выявили ОП и ОПе у 50% больных в поясничном отделе позвоночника и у 86% в бедре. Авторы также отметили

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Денситометрические показатели в зависимости от рентгенологической стадии АС ($M \pm m$)

Стадия АС	Денситометрические показатели			
	МПК, г/см ²	шейка бедра Z-критерий, SD	поясничный отдел позвоночника МПК, г/см ²	Z-критерий, SD
II (А; n=19)	0,7802±0,03	-1,87±0,03	0,8502±0,03	-1,58±0,20
p _{A-K}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
III (Б; n=20)	0,7998±0,02	-1,55±0,03	0,9955±0,03	-0,72±0,16
p _{B-K}	<0,001	<0,001	0,023	0,038
IV (В; n=33)	0,8408±0,02	-0,99±0,02	1,0191±0,03	-0,42±0,17
p _{B-K}	<0,001	<0,001	0,066	0,056
p _{A-B}	0,0663	0,067	<0,001	<0,001
p _{A-B}	0,071	0,058	<0,001	<0,001
p _{B-B}	0,08	0,062	0,06	0,21
Контрольная группа (К)	0,9380±0,02	-0,19±0,15	1,1069±0,02	-0,15±0,11

ложное повышение МПК в позвоночнике в поздней стадии болезни, связанное с кальцификацией и оссификацией паравертебральных тканей.

При изучении зависимости МПК от стадии заболевания у 22 пациентов с АС А. Sivri и соавт. [15] наблюдали снижение костной плотности в позвоночнике и шейке бедра у пациентов со II стадией АС по сравнению с пациентами с I стадией и парадоксальное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника в поздних (III и IV) стадиях АС, что авторы объяснили образованием синдесмофитов между телами позвонков.

Имеются данные о том, что у больных АС уже в ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы [5]. В нашем исследовании у пациентов с ранней стадией АС снижение МПК определялось как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Это согласуется с данными других авторов [19], которые обнаружили, что у пациентов с ранним АС ОП и ОПе встречались чаще в поясничном отделе позвоночника (46,5%), чем в шейке бедра (26,8%).

U. Lange и соавт. [13] при измерении МПК в поясничном отделе позвоночника у 58 больных АС методом количественной КТ диагностировали ОП у 39,6% пациентов как с ранней, так и поздней стадией АС.

Таким образом, результаты исследований, представленные в литературе, не дают однозначного представления о состоянии МПК при различных клинических вариантах АС.

В настоящее время препаратами первой линии в лечении ОП у мужчин являются бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов, которые способны подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование новой кости. Наиболее широко в клинической практике

используется алендронат, относящийся к азотсодержащим бисфосфонатам. Механизм его действия связан с ингибированием меваланатного пути синтеза холестерина за счет ингибирования фарнезилпирофосфатсинтетазы, в результате чего нарушается синтез фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, участвующих в пренилировании сигнальных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов, что приводит к снижению их активности и апоптозу, уменьшает костную резорбцию [20–22].

Накоплено большое количество клинических данных, свидетельствующих об эффективности алендроната в дозе 10 мг для лечения и профилактики ОП. В 3–5-летних рандомизированных исследованиях также продемонстрирована эффективность алендроната при ОП. Наиболее крупные из них FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 1908 женщин в постменопаузе с ОП, получавших в течение 12 мес 10 мг алендроната ежедневно [23],

Рис. 3. МПК (в г/см²) в зависимости от стадии АС

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

и исследование FIT — многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое вошло 2027 женщин в постменопаузе, получавших 5 и 10 мг алендроната ежедневно в течение 3 лет [24], а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 и 10 мг алендроната ежедневно либо находившихся в группе плацебо [25, 26]. Прием алендроната повышал МПК на 5,4 — до 3,7% во всех областях измерения, достоверно снижал риск переломов различной локализации на 50% (позвонков — на 47%, бедра — на 51–56% и предплечья — на 48%), а у лиц с переломами позвонков в анамнезе в 64% случаев уменьшал прогрессирование их деформаций. При этом эффективность лечения не зависела от возраста, начальной МПК и числа предшествовавших переломов. При изучении биопсийного материала подвздошной кости не выявлено признаков остеопении. Исследования, проведенные в России, также показали эффективность применения алендроната в дозе 10 мг/сут [27–29]. По данным Л.Я. Рожинской и соавт. [27], достоверный прирост МПК в L_{1-IV} составил 7,84%, а в шейке бедра — 2,12%; аналогичные данные приводят И.А. Скрипникова и О.В. Косматова [28] — 8,2 и 3% соответственно. Работа, выполненная в НИИР им. В.А. Насоновой, также продемонстрировала эффективность 10 мг алендроната при проведении рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Так, прирост МПК составил 5,3% в L_{1-IV} , 3% — области шейки бедра, 5% — в области трохантера [26, 29].

Имеется небольшое число работ, в которых отмечена высокая терапевтическая эффективность алендроната у лиц мужского пола. Так, показано, что у мужчин с первичным ОП прирост МПК в позвоночнике к концу 3-го года исследования составил 8,8%, в шейке бедра — 4,2%, однако данных о переломах не было [26].

Терапия бисфосфонатами должна быть длительной (3–5 лет), поэтому приверженность пациентов лечению является условием хорошего терапевтического эффекта. К сожалению, бисфосфонаты не включены в перечень средств для ДЛО, в связи с чем представляется важным наличие на рынке как оригинальных, так и качественных генериков.

Наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей в последние годы появился широкий спектр генериков, которые имеют существенные преимущества в цене. Доказана биоэквивалентность генерика алендроната осталона при проведении исследования у 12 здоровых добровольцев, которые последовательно получали этот препарат в дозе 70 мг 1 раз в неделю, а затем (после периода отмычки) их переводили на оригинальный алендронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю. Показана полная биоэквивалентность этих двух препаратов, на основании чего генерический препарат был зарегистрирован для клинического использования во многих странах Европы [30].

Постмаркетинговое исследование IV фазы, в котором оценивали эффективность и переносимость генерика алендроната в течение 12 мес терапии у пациентов с ОП (4360 женщин из 294 центров в Венгрии), продемонстрировало его положительное влияние на МПК позвоночника и проксимального отдела бедра: у 72,5% пациентов прирост составил >5% и только у 2,83% лиц отмечено снижение МПК >5%. На фоне лечения наблюдались достоверное уменьшение уровня маркеров костеобразования (щелочной фосфатазы и остеокальцина) и более значимое снижение уровня маркера костной резорбции С-телопептида коллагена типа I. Переносимость генерического препарата как отличную отметили 88,3% больных через 6 мес и 77,1% через 12 мес лечения, а как плохую — лишь 0,7 и 0,2% соответственно [22, 31]. Таким образом, проведенное исследование показало, что генерик алендроната может использоваться в клинической практике в качестве препарата первого выбора для лечения ОП у мужчин и женщин.

Сотрудниками НИИР им. В.А. Насоновой проанализированы данные двух несравнимых исследований, проведенных в 2006 г. (изучение эффективности оригинального алендроната) и в 2009 г. (исследование его генерика осталона) [32, 33]. Критерии включения и исключения были аналогичны в обоих исследованиях, средний возраст больных составлял $64,8 \pm 7,6$ и $65,7 \pm 6,78$ года соответственно, а продолжительность наблюдения — 12 мес. Прирост МПК достигал 6,25 и 5,96% в поясничном отделе позвоночника ($p > 0,05$) и 1,21 и 2,9% в шейке бедренной кости ($p > 0,05$) соответственно для оригинального препарата и его генерика. В обоих исследованиях отмечалось достоверное увеличение МПК в группах пациентов, принимавших оригинальный алендронат или его генерик, по сравнению с соответствующей группой контроля. Аналогичные данные получили И.А. Скрипникова и соавт. [34], применявшие оригинальный препарат: увеличение МПК в позвоночнике до 7,4%, а в шейке бедра до 3,6% через 1 год лечения.

Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, — важный компонент профилактики и любой схемы лечения ОП. В реальной клинической практике следует помнить, что эффективность бисфосфонатов может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D. Поэтому в 2010 г. была выпущена новая форма препарата (осталон кальций-D), в упаковке которого имеются два блистера, содержащих 4 таблетки алендроната по 70 мг 1 раз в неделю и 28 таблеток кальций-D₃ (600 мг кальция и 400 МЕ витамина D) 1 раз в день.

Таким образом, данные, демонстрирующие высокую эффективность по суррогатным критериям (МПК и биохимические костные маркеры), и хорошая переносимость являются основанием для назначения генерика алендроната при ОП у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва. 2011. 272 с. [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. Osteoporosis. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii [Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment. Clinical recommendations]. Moscow. 2011. 272 p.]
2. Риггз ЛБ, Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Ленинград:

- БИНОМ, Невский диалект. 2000. 560 с. [Riggs LB, Melton D. Osteoporosis. Etiologiya, diagnostika, lechenie [Osteoporosis. Etiology, diagnostics, treatment]. Leningrad: BINOM, Nevskii dialekt. 2000. 560 p.]
3. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2000;287:785–95.
4. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, фа-

- кторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;(5):13–7. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporoz pri revmatoidnom artrite: diagnostika, faktory riska, perelomy, lechenie. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2011;(5):13–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454>.
5. Ward DD. Health related quality in ankylosing

- spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res.* 1999;11(4):247–55.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)12:4%3C247::AID-ART3%3E3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199908)12:4%3C247::AID-ART3%3E3.0.CO;2-H).
6. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть I). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1272>.
7. Braun J. Epidemiology and prognostic aspects of ankylosing spondylitis. *Radiologe*. 2004;44(3):209–10, 212–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-004-1025-9>.
8. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
9. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 778 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. Problema osteoporoz v revmatologii [Osteoporosis problem in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 778 p.]
10. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):335–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5b3>.
11. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7).
12. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002;29(7):1511–9.
13. Lange U, Kluge A, Strunk J. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement. *Rheumatol Int*. 2005;26(2):115–20. Epub 2004 Nov 5.
14. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(4):631–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2006.07.002>.
15. Sivri A, Kiling S, Gokce-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1996;15(1):51–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02231685>.
16. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Deuchaisnes CN. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plane radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992;35(9):1062–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350911>.
17. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):364–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050120>.
18. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
19. Capaci K, Hepguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2003;44(3):379–84.
20. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology*. 2000;14(12):4793–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.141.12.7921>.
21. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*. 2003;9(32):2643–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612033453640>.
22. Раскина ТА, Летаева МВ. Гендерные особенности остеопенического синдрома в зависимости от активности ревматоидного воспаления. Современная ревматология. 2010;(3):28–33. [Raskina TA, Letaeva MV. Gender peculiarities of the osteopenic syndrome in the dependence on the rheumatoid inflammation activity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;(3):28–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-616>.
23. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):461–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00004171>.
24. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>.
25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030897>.
26. Торопцова НВ. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология. 2009;(3):68–72. [Toroptsova NV. Osteoporosis: a view of the problem of diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;(3):68–72 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-562>.
27. Рожинская ЛЯ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом фосамаксом (алендронатом). Остеопороз и остеопатия. 1998;(2):28–32. [Rozhinskaya LYa, Dzeranova LK, Marova EI, et al. Results of treatment of post-menopausal osteoporosis bisphosphonate fosamax (alendronate). *Osteoporoz i osteopatii*. 1998;(2):28–32. (In Russ.)]
28. Скрипникова ИА, Косматова ОВ. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом – фосамаксом. Остеопороз и остеопатия. 2004;(1):16–9. [Skripnikova IA, Kosmatova OV. Results of long treatment of post-menopausal osteoporosis the bisphosphonate – fosamax. *Osteoporoz i osteopatii*. 2004;(1):16–9. (In Russ.)]
29. Баркова ТВ, Беневоленская ЛИ, Бакулин АВ. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо. Остеопороз и остеопатия. 1998;(2):33–6. [Barkova TV, Benevolenskaya LI, Bakulin AV. Studying of efficiency and shipping of a preparation fosamaks at women with post-menopausal osteoporosis in comparison with placebo. *Osteoporoz i osteopatii*. 1998;(2):33–6. (In Russ.)]
30. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Лечение остеопороза: клинический опыт применения дженерического препарата. Современная ревматология. 2011;(1):28–32. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Treatment of osteoporosis: clinical experience in using a generic dru. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):28–32. (In Russ.)]
31. Geza B. Vizsgalatok a genericus alendronat natriummal, a sedronnal. *Praxis*. 2008;17:731–41.
32. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Реальная клиническая практика: насколько оправданно назначение генериков. Consilium medicum. Приложение Неврология и ревматология. 2010;(2):42–5. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Real clinical practice: purpose of generics is how justified. *Consilium medicum*. Prilozhenie Nevrologiya i revmatologiya. 2010;(2):42–5. (In Russ.)]
33. Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ. Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения. Современная ревматология. 2011;(3):30–3. [Dobrovol'skaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and its complications: treatment adherence and possibilities of its enhancement. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(3):30–3. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-681>.
34. Скрипникова ИА, Косматова ОВ, Новиков ВЕ и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатия. 2005;(3):34–7. [Skripnikova IA, Kosmatova OV, Novikov VE, et al. Results of open multicenter research of efficiency and Fosamaks's shipping of 70 mg once a week at post-menopausal osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2005;(3):34–7. (In Russ.)]

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.