

Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Царева Е.Е., Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Пучиньян Д.М.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава РФ, 410002,
Саратов, Российская Федерация

Остеопенический синдром, характеризующийся прогрессирующим уменьшением массы костной ткани и снижением ее прочности вследствие нарушения микроархитектоники, относится к категории наиболее значимых медико-социальных заболеваний. Своевременное выявление нарушений ремоделирования костной ткани является сложной диагностической задачей, поскольку лабораторная диагностика остеопенических состояний основывается на определении косвенных показателей метаболизма костной ткани, а инструментальные методы оценки состояния костных структур не позволяют выявить их ранние нарушения и проводить динамическое наблюдение за проводимой антирезорбтивной терапией. Цель: разработка комплексных подходов к лабораторно-инструментальной диагностике остеопенических состояний. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование больных с деформирующим остеоартрозом тазобедренных суставов (ДОА), включающее оценку минеральной плотности костной ткани, показателей кальций-фосфорного обмена, маркеров костной резорбции и костеобразования, активности воспалительного процесса. Выявлены активизация костной резорбции и угнетение костеобразования у пациентов с высокой активностью воспалительного процесса.

Ключевые слова: остеопороз; остеопения; минеральная плотность костной ткани (МПКТ); маркеры костной резорбции и костеобразования; деформирующий остеоартроз (ДОА).

Для цитирования: Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Царева Е.Е., Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Пучиньян Д.М. Некоторые аспекты диагностики остеопенического синдрома в травматологии и ортопедии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (11): 756-759. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-756-759

Gladkova E.V., Karyakina E.V., Tsareva E.E., Mamonova I.A., Babushkina I.V., Puchinyan D.M.

CERTAIN ASPECTS OF DIAGNOSTIC OF OSTEOPENIA SYNDROME IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

The Saratovskii research institute of traumatology and orthopedics of Minzdrav of Russia, 410002 Saratov, Russia

The osteopenia syndrome characterizing by progressing decrease of bone tissue mass and lowering of its strength due to damage of its micro-architectonics counts in the most significant medical social diseases. The timely detection of disorders of bone tissue remodeling is a complicated diagnostic task as far as laboratory diagnostic of osteo-deficiency conditions is based on finding indirect indices of bone tissue metabolism. The instrumental methods of evaluation of condition of bone structures provide no possibility to detect their early damages and to manage dynamic observation of implemented anti-resorption therapy.

The study was carried out to develop complex approaches to laboratory instrumental diagnostic of osteo-deficiency conditions. The comprehensive laboratory instrumental examination of patients with deforming osteoarthritis of hip joint including evaluation of bone tissue mineral density, indices of calcium phosphorus metabolism, markers of bone resorption and bone formation, activity of inflammation process. The study established activation of bone resorption and inhibition of bone formation in patients with high activity of inflammation process.

Key words: osteoporosis; osteopenia; bone tissue mineral density; markers of bone resorption; markers of bone formation; deforming osteoarthritis

For citation: Gladkova E.V., Karyakina E.V., Tsareva E.E., Mamonova I.A., Babushkina I.V., Puchinyan D.M. Certain aspects of diagnostic of osteopenia syndrome in traumatology and orthopedics. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (11): 756-759 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-756-759

For correspondence: Gladkova E.V., candidate of biological sciences; head of department of fundamental and clinical experimental studies. e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 01.04.2016
Accepted 15.04.2016

Остеопороз (ОП), характеризующийся прогрессирующим уменьшением массы костной ткани и снижением ее прочности вследствие нарушения микроархитектоники, относится к категории наиболее значимых медико-социальных заболеваний, что обусловлено его последствиями – низкоэ-

Для корреспонденции: Гладкова Екатерина Вячеславовна, канд. биол. наук, рук. отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований ФГБУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава РФ, 610002, Саратов; e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru

нергетическими переломами костей различной локализации. В частности, переломы позвонков и шейки бедра нарушают статико-динамическую функцию пациента, резко снижают качество жизни, приводят к длительной нетрудоспособности, инвалидности и характеризуются высоким уровнем смертности. Количество койко-дней при лечении остеопоротических переломов по стоимости превышает расходы на лечение инфаркта миокарда, рака легкого и сахарного диабета [1, 2]. По мнению российских и зарубежных экспертов, остеопенические состояния (остеопения и ОП) приобрели в современном обществе масштабы эпидемии. Многочисленные исследова-

ния свидетельствуют о том, что частота ОП увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

Согласно исследованиям, проведенным в России, менее чем у четверти мужчин старше 50 лет и женщин климактерического возраста минеральная плотность костной ткани (МПКТ) остается в пределах нормы, у 28% диагностируют ОП, у 50% — остеопению. В возрастной категории старше 60 лет ОП страдают до 32% женщин и 26% мужчин. В то же время доля пожилых людей (старше 60 лет) к концу 2015 г. уже составила порядка 20% населения страны с преобладанием лиц старше 75 лет. Неуклонное старение населения страны приводит к ежегодному росту малоэнергетических переломов (около 6,5% в год). Таким образом, каждые 5 мин происходит остеопоротический перелом проксимального отдела бедренной кости, каждую минуту — перелом позвонков [3].

Снижение МПКТ, как правило, длительное время не сопровождается клинической симптоматикой, и пациенты не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не появятся боли в спине, не изменится осанка, а в большинстве случаев поводом для первичного обращения становятся низкоэнергетические переломы различной локализации. Именно отсутствие жалоб при снижении МПКТ является причиной несвоевременного выявления и диагностики остеопорозных состояний, в том числе и проведения специфических лабораторных исследований, позволяющих охарактеризовать особенности костного метаболизма [4].

На сегодняшний день наиболее распространенным методом определения костной плотности по-прежнему остается рентгенография костей скелета, которая в силу низкой чувствительности позволяет визуализировать изменения костной ткани при ее потере не менее 30—40% от общей массы, что исключает возможность объективного динамического наблюдения проводимой терапии.

Одним из наиболее точных методов в диагностике остеопорозного синдрома — но в то же время самым трудоемким для специалистов и инвазивным для пациентов, что существенно ограничивает возможности его применения в практической медицине, — является гистоморфологическое исследование биоптата, полученного из гребня подвздошной кости.

На протяжении многих лет «золотым стандартом» определения МПКТ различных частей скелета в условиях *in vivo* является рентгеновская абсорбциометрия. По данным рентгеновской абсорбциометрии — или денситометрии, согласно классификации ВОЗ, — оценка МПКТ проводится по критериям стандартных отклонений (SD) от пиковой костной массы (Т-критерий). Значения Т-критерия выше -1 SD относят к нормальным показателям, при значениях Т-критерия в диапазоне от -1 SD до -2,5 SD диагностируют остеопению, ниже -2,5 SD — ОП. Рентгеновская денситометрия, позволяющая определить плотность костной ткани на ранних стадиях развития остеопорозных состояний, не дает возможности оценить активность метаболических процессов, в том числе в ходе мониторинга ответной реакции на проводимую терапию со стороны костных структур [5]. Объективно охарактеризовать динамические особенности метаболического состояния костной ткани позволяет комплексное использование методов лабораторной диагностики.

Лабораторная диагностика остеопорозных состояний в большинстве случаев основывается на определении показателей, позволяющих косвенно охарактеризовать метаболические процессы в костной ткани. Состояние кальций-фосфорного обмена оценивается по содержанию общего и ионизированного кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови, а также по величине их экскреции с мочой. Среди лабораторных тестов, применяемых для исследования костного метаболизма, следует отметить также определение содержания 25-гидроксивитамина D (25(OH)-D) и паратгормона.

Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что при самых различных патологических состояниях наиболее информативным является изучение биомаркеров ремоделирования костной ткани в биологических средах организма, характеризующих функциональную активность остеокластов и остеобластов. Из маркеров костной резорбции изучают содержание фрагментов коллагена 1-го типа в крови и моче, пиридинолина и оксипролина в моче, рассчитанных с учетом клиренса креатинина, а также тартрат-резистентной кислой фосфатазы. Среди специфических белков, синтез которых напрямую зависит от функционального состояния остеобластов, наиболее информативными являются такие маркеры, как остеокальцин, щелочная фосфатаза (костный ее изофермент), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена 1-го типа и др. [7].

Учитывая вышесказанное, актуальной представляется разработка новых комплексных подходов к лабораторно-инструментальной диагностике остеопорозных состояний, что и явилось целью нашего исследования.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели нами была проведена оценка состояния костной ткани с помощью разработанной инструментально-лабораторной системы, позволяющей выявить особенности метаболических нарушений в зависимости от направленности процессов ремоделирования. В течение 2013—2015 гг. обследованы 360 пациентов (241 женщина и 119 мужчин) в возрасте 45—79 лет с деформирующим артрозом тазобедренного сустава (ДЮА) 3—4-й ст. с продолжительностью заболевания не менее 5 лет и выраженной функциональной недостаточностью. Из числа обследованных больных были отобраны 190 пациентов (139 женщин и 51 мужчина) с выявленным снижением МПКТ для дальнейшего проведения комплексного лабораторного обследования. По результатам проведенной рентгеновской денситометрии пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с диагностированной остеопенией, во 2-ю — с ОП. Группу сравнения составили 92 донора того же возраста без выявленной патологии опорно-двигательного аппарата, давшие добровольное согласие на проведение исследования. Все участники обследования предварительно были опрошены с целью выявления в анамнезе экзогенных и эндогенных факторов, способных оказывать влияние на активность метаболических процессов костной ткани в целом. При этом была использована ранее разработанная нами система оценки состояния костной ткани и коррекции имеющихся нарушений [8].

МПКТ у пациентов исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с помощью аппарата Hologic Discovery QDR (США) в стандартных зонах — поясничном отделе позвоночника в прямой проекции (L1-L4) и проксимальных отделах бедренных костей. При наличии артефактов в 3 позвонках и выраженных локальных структурных изменений в проксимальных отделах бедер, препятствующих достоверному анализу, дополнительной зоной исследования служили кости предплечья. Из анализа данных по поясничному отделу позвоночника также исключались позвонки с разницей в значениях 1 и более стандартное отклонение (SD). Оценка результатов во всех зонах исследования проводилась по Т-критерию, то есть по сравнению получаемых значений МПКТ данного пациента с пиковой костной массой.

Оценку направленности процессов ремоделирования в костной ткани осуществляли на основании выявленных сдвигов в содержании маркеров костеобразования (остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы) и костной резорбции (С-концевых телопептидов) в биологических жидкостях организма. Количественное определение указанных маркеров проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра автоматического многофункционального ЕРОСНТМ. Содержание в сыворотке крови С-концевых телопептидов,

Таблица 1

Показатели Т-критерия и неспецифических маркеров воспаления у пациентов с ДОА и остеопеническим синдромом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 114)	2-я группа (n = 76)	Группа контроля (n = 92)
Т-критерий, SD	-1,40 ± 0,21***	-2,70 ± 0,45***	0,20 ± 0,11
СРБ, ммоль/л	4,22 ± 0,43*	7,40 ± 0,90***	2,30 ± 0,06
СОЭ, мм/час	8,91 ± 1,16**	12,44 ± 1,24***	4,22 ± 0,91
Общее количество лейкоцитов, ×10 ⁹	13,82 ± 0,88***	14,25 ± 0,63***	11,20 ± 0,16

Примечание: ***, **, * — различие между контролем, 1-й и 2-й опытными группами достоверно при $p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно.

образующихся при деградации зрелого коллагена 1-го типа, проверяли с помощью набора Serum CrossLaps (Nordic Bioscience Diagnostics, Denmark), уровень остеокальцина (витамин К-зависимого неколлагенного белка костной ткани) — с помощью набора N-MID® Osteocalcin ELISA (фирма IDS), а костного изофермента щелочной фосфатазы — тест-системой Osteometer BioTech A/S (Nordicbioscience diagnostics, Denmark). Кроме того, рутинными биохимическими методами определяли концентрации кальция общего и неорганического фосфора в сыворотке крови.

Состояние основных обменных процессов и общее состояние организма оценивали по значениям параметров, исследуемых с помощью гематологического анализатора MEK 8222 K (NIHON KONDEN, Япония) и анализатора автоматического биохимического Sapphire 400 (Hirose Electronic Sistem Co., Ltd).

Об активности воспалительного процесса судили по содержанию высокочувствительного С-реактивного белка — СРБ (Вектор Бест, Россия), а также СОЭ.

Методом лазерной проточной цитофлуориметрии на цитометре FACS Canto II (BD, США) было проведено типирование лимфоцитов периферической крови с определением числа Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток (естественных киллеров), участвующих в координации и осуществлении иммунного ответа, в том числе за счет цитокин-опосредованных механизмов.

При определении размера выборки предварительно был проведен анализ мощности по O'Brien с использованием «UnifyPow» в «SAS macro». После определения нормальности распределения вариационных рядов по Колмогорову—Смирнову статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Medstat», предназначенной для оценки результатов медицинских и биологических наблюдений, с вычислением средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения ($\pm\sigma$), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$), коэффициента достоверности по Стьюденту (t), показателя вероятности (p).

Результаты и обсуждение. У части больных, находившихся под наблюдением, отмечалось некоторое увеличение минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедренных костей, но суммарная величина МПКТ, вычисленная по Т-критерию, оставалась сниженной. Для лиц с остеопенией (1-я группа) среднее значение Т-критерия составляло $-1,40 \pm 0,21$ (SD), для больных с ОП (2-я группа) — $-2,7 \pm 0,45$ (SD) (табл. 1).

При определении содержания высокочувствительного СРБ и показателей СОЭ выявлено значительное увеличение изучаемых параметров у пациентов как с остеопенией, так и с ОП по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что значения изучаемых показателей существенно различались между опытными группами с превалированием более высоких ($p < 0,001$) значений высокочувствительного СРБ и СОЭ у пациентов второй опытной группы. Общее количество лейкоцитов у пациентов с ОП и остеопенией также отличалось от нормальных значений, но между опытными группами существенных различий выявлено не было. Таким образом, для лиц с ДОА крупных суставов на фоне ОП характерно статистически значимое повышение СОЭ и высокочувствительного СРБ по сравнению с группой пациентов с остеопенией и нормальными показателями, характерными для лиц без остеопенических состояний. Полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о наличии взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и особенностями ремоделирования костной ткани [9].

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови нами отмечено существенное снижение ($p < 0,05$) общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) на фо-

не роста относительного числа Т-хелперов и снижения числа Т-супрессоров ($CD8^+$) как в первой, так и во второй опытной группах по сравнению с нормальными показателями у лиц без остеопенического синдрома. Значимых различий в содержании В-лимфоцитов не отмечено. На сегодняшний день не вызывает сомнений активное участие в ремоделировании костных структур воспалительных механизмов иммунорегуляции, реализующих биологические эффекты за счет стимуляции пролиферации и активации остеокластов при воздействии проостеокластогенных цитокинов на фоне недостаточности Т-лимфоцитов [10].

Результаты исследования биохимических показателей метаболизма костной ткани, определяемых в сыворотке крови пациентов, приведены в табл. 2.

Согласно полученным данным, нами выявлены существенные различия всех изучаемых маркеров метаболизма костной ткани — остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и содержания фрагментов коллагена 1-го типа — в опытных группах по сравнению с группой контроля, что косвенно подтвердило наличие существенных изменений в функциях клеток остеобластического ряда при остеопеническом синдроме у пациентов с заболеваниями крупных суставов. Были отмечены некоторые различия изучаемых показателей в зависимости от выраженности остеопенического состояния, но статистически значимые отличия выяв-

Таблица 2

Биохимические маркеры костного метаболизма ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 114)	2-я группа (n = 76)	Группа контроля (n = 92)
Кальций общий, ммоль/л	1,35 ± 0,34	1,36 ± 0,28	1,71 ± 0,33
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,13 ± 0,06	1,33 ± 0,71	1,98 ± 0,66
Остеокальцин, нг/мл	18,70 ± 1,21***	21,22 ± 2,14***	12,64 ± 1,52
Костный изофермент щелочной фосфатазы, ед/л	24,81 ± 1,53***	45,17 ± 4,12***	31,82 ± 0,91
Фрагменты коллагена 1-го типа в сыворотке крови, нг/мл	0,340 ± 0,021	0,436 ± 0,030***	0,206 ± 0,030

Примечание: ***, **, * — различия между контролем, 1-й и 2-й опытными группами достоверно при $p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно.

лены лишь в содержании костного изофермента щелочной фосфатазы. Наши результаты, свидетельствующие о наличии выраженного дисбаланса между процессами резорбции и формирования кости, в определенной мере подтверждают данные, полученные при оценке остеопенического синдрома у больных с поражением коленного сустава [11].

Такие показатели минерального обмена, как общий кальций и неорганический фосфор, статистически значимо между группами не отличались.

Ряд исследователей подчеркивают тесную взаимосвязь между состоянием кальций-фосфорного обмена и ремоделированием костной ткани [12], но на примере пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями крупных суставов с остеопеническим синдромом данная тенденция не нашла своего подтверждения.

Следует отметить, что среди обследованных 360 пациентов с ДОО нами была выявлена группа больных (18 женщин и 4 мужчин) с нормальными показателями МПКТ, у которых содержание маркеров метаболизма костной ткани свидетельствовало об интенсификации костной резорбции (повышенное содержание фрагментов коллагена I-го типа) и снижении интенсивности костеобразования (снижение содержания костного изофермента щелочной фосфатазы и остеокальцина) по сравнению с нормальными значениями. Кроме того, у данной категории пациентов отмечали более высокую концентрацию СРБ в сыворотке крови и снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺). При динамическом наблюдении через 1—1,5 года у этих больных было выявлено снижение МПКТ по данным денситометрии.

Таким образом, оптимизация диагностики остеопенических состояний наряду с проведением инструментальных исследований, несомненно, требует дополнительной оценки состояния метаболизма костной ткани [6]. На ранних стадиях развития остеопенических состояний выявление нарушений ремоделирования костной ткани возможно лишь при проведении лабораторного мониторинга с определением специфических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей активности воспалительного процесса.

Заключение. Полноценная диагностика дисбаланса ремоделирования костной ткани при остеопеническом синдроме возможна лишь при использовании комплекса лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих с высокой точностью диагностировать имеющиеся нарушения метаболизма костной ткани, в том числе на ранних стадиях их возникновения и для динамического контроля проводимого антирезорбтивного лечения.

Изменения биохимических маркеров метаболизма костной ткани у пациентов с ДОО характеризуют нарушения функционирования клеток остеобластического ряда на фоне выраженного воспалительно-деструктивного процесса, захватывающего крупные суставы и имеющего системные проявления, однако не всегда сопровождающегося выраженным снижением МПКТ.

С целью текущей оценки ремоделирования костной ткани и осуществления динамического наблюдения за проводимой антирезорбтивной терапией целесообразным представляется наряду с маркерами метаболизма костной ткани — такими как Serum CrossLaps, остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы — оценивать также активность воспалительного процесса, определяя содержание неспецифических белков острой фазы воспаления, общее содержание и субпопуляционный состав лимфоцитов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—6 см. REFERENCES)

1. Свешников А.А. *Остеопороз — социально значимая болезнь*. М.: ИД Академии Естествознания; 2015.
2. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение*. М.: GEOTAR-Media; 2010.
3. Лесняк О.М., Ершова О.Б. *Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии-2010: Российская Федерация*. Ньон: Издание международного Фонда остеопороза; 2011.
7. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Муравьев Ю.В. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение» — 10 лет на службе охраны здоровья людей. *Практическая медицина. Кардиология. Ревматология*. 2015; 2(3): 100—4.
8. Гладкова Е.В., Федонников А.С., Царева Е.Е., Моисеев Е.П., Карякина Е.В., Персова Е.А. и др. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани. *Фундаментальные исследования*. 2015; (1—5): 925—8.
9. Спиваковская А.Ю., Черненко Ю.В., Спиваковский Ю.М. Современные аспекты диагностики нарушений метаболизма костной ткани у детей с ювенильным идиопатическим артритом (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10 (3): 422—7.
10. Карякина Е.В., Норкин И.А., Гладкова Е.В., Персова Е.А., Матвеева О.В., Пучиньян Д.М. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов. *Российский физиологический журнал*. 2014; (2): 238—47.
11. Алабут А.В., Салум Н.Ю., Сикилинда В.Д. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава. *Клиническая медицина*. 2013; 5(4): 64—8.
12. Машенко И.С., Гударьян А.А. Оценка минеральной плотности костных структур пародонта, минерального обмена и костного метаболизма у больных генерализованным пародонтом. *Вісник стоматології*. 2012; (2): 57—8.

REFERENCES

1. Sveshnikov A.A. *Osteoporosis - Socially Significant Disease [Osteoporoz — sotsial'no znachimaya bolez'n']*. Moscow: ID Akademii Estestvoznaniya; 2015. (in Russian)
2. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. *Osteoporoz. Diagnosis, Prevention and Treatment [Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
3. Lesnyak O.M., Ershova O.B. *The Eastern European & Central Asian Regional Audit Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010*. Nyon: International Osteoporosis Foundation; 2011.
4. Vasikaran S., Eastell R., Bruyere O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos. Int*. 2010; 22(2): 391—420.
5. Dionyssiotis Y., ed. *Osteoporosis*. Croatia; 2012.
6. Rabijewski M., Papierska L. Osteoporosis in Men — A Crucial Role of Sex Hormones. Available at: <http://intechopen.com>.
7. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Murav'ev Yu.V. Clinical guidelines «Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment» — 10 years in the service of public health. *Prakticheskaya meditsina. Kardiologiya. Revmatologiya*. 2015; 2(3): 100—4. (in Russian)
8. Gladkova E.V., Fedonnikov A.S., Tsareva E.E., Moiseev E.P., Karyakina E.V., Persova E.A. et al. The system of laboratory and instrumental assessment of the state of bone metabolism. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; (1—5): 925—8. (in Russian)
9. Spivakovskaya A.Yu., Chernenkov Yu.V., Spivakovskiy Yu.M. Modern aspects of diagnosis of bone metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis (Review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (3): 422—7. (in Russian)
10. Karyakina E.V., Norkin I.A., Gladkova E.V., Persova E.A., Matveeva O.V., Puchin'yan D.M. Structural and functional characteristics of the bone tissue and blood cytokines in normal and pathological conditions of the joints. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*. 2014; (2): 238—47. (in Russian)
11. Alabut A.V., Salum N.Yu., Sikilinda V.D. Algorithms for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis in knee arthroplasty. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 5(4): 64—8. (in Russian)
12. Mashchenko I.S., Gudar'yan A.A. Evaluation of bone mineral density structures periodontal mineral metabolism and bone metabolism in patients with generalized periodontitis. *Visnik stomatologii (Ukrainian)*. 2012; (2): 57—8.