

# ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

РАСКИНА Т.А.<sup>1</sup>, ПИРОГОВА О.А.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России)

**Введение.** Имеются данные о том, что у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) уже на ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы. Однако распространенность ОП, а также механизм его развития при АС мало изучены. Появление ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) значительно улучшило прогноз и качество жизни больных со спондилоартритами. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении инфликсимаба (ИНФ).

**Цель.** Оценить влияние терапии ИНФ на МПК шейки бедра у больных АС.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 65 пациентов мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984г.), в развернутой или поздней стадии заболевания, с высокой степенью активности — BASDAI  $\geq 4,0$ . Все больные были разделены на 2 группы: группа 1 (n=25) — больные, получавшие комбинированную терапию ИНФ и НПВП; группа 2 (n=40) — пациенты с монотерапией НПВП в стандартных дозах (диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут). Индекс НПВП для всех пациентов соответствовал 100, т.е. дозы принимаемых НПВП были эквивалентны диклофенаку 150 мг/сут. и принимались ежедневно. ИНФ назначали из расчета 5 мг/кг массы тела пациента в 1-й день, затем через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. Период наблюдения составил 24 месяца.

**Результаты.** В данной работе установлено снижение МПК шейки бедра у всех пациентов с АС. На фоне терапии ИНФ отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, остеопороз, минеральная плотность кости, МПК, инфликсимаб.



Остеопороз (ОП) в ревматологии рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения большинства хронических ревматических заболеваний, а также противоревматической терапии. Интерес к проблеме вторичного ОП и многочисленные научные работы, в том числе крупные проспективные когортные исследования, большое количество мета-анализов, систематических обзоров, выполненных в последние годы с целью оценки влияния различных заболеваний на развитие ОП и риск возникновения остеопоротических переломов, позволили обозначить круг заболеваний, ассоциированных с ОП [1]. Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических болезней и анкилозирующего спондилита (АС) в том числе, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления [2,3].

В патогенезе ревматических заболеваний важное значение имеет повышение уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 1 и 6, которые приводят к повышению активности остеокластов и резорбции костной ткани [4].

Имеются данные о том, что у больных АС уже на ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы [5]. Однако распространенность ОП, а также механизм его развития при АС мало изучены. Так, Н.-R. Kim и соавт. при обследовании 60 больных АС выявили снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у 74% боль-

ных, причем имелась обратная корреляционная связь между МПК в шейке бедра и показателями активности АС, такими как уровень индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [6].

Сарасі К. и соавт. при обследовании 73 пациентов с АС обнаружили, что у больных с поздней стадией снижение МПК в бедре выявлялось достоверно чаще, чем у больных с ранней стадией АС (75% против 42,3%,  $p < 0,05$ ). При измерении костной плотности в поясничном отделе позвоночника исследователи получили противоречивые результаты — снижение МПК в этом отделе скелета чаще встречалось у больных с ранней стадией АС (68,4% против 54,3% больных с поздней стадией болезни) [7].

Прогрессированию ОП способствуют потеря массы тела и гипокинезия, которые сопровождаются замедлением ремоделирования, торможением остеобластического гистогенеза, уменьшением объема кости, деминерализацией костной ткани [1].

Лечение АС в ряде случаев остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называются базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и применяются при ревматоидном артрите (РА), у больных АС неэффективны [8]. Основную роль в лечении АС играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые значительно улучшают клинические и функциональные показатели активности, снижают СОЭ и уровень С-реактивного белка и могут применяться в качестве монотерапии. [9]. Опубликованные Wanders A. и соавт. результаты рандомизированного клинического исследова-

\*doc-oxi@yandex.ru

ния влияния НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС свидетельствуют о том, что НПВП могут замедлить или приостановить рентгенологические изменения при АС [10].

Появление ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) значительно улучшило прогноз и качество жизни больных со спондилоартритами. Эффективность этой группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных АС значительно выше по сравнению с больными РА: показатели качества жизни (SF-36, HRQOL и др.), связанные со здоровьем и особенно эмоциональным статусом, через 3 и 6 мес терапии улучшались достоверно чаще у больных спондилоартритами [8,11].

Наибольший клинический опыт накоплен в отношении инфликсимаба (ИНФ), который зарегистрирован в России в 2005 г. первым из ингибиторов ФНО- $\alpha$  [8]. Значимая эффективность препарата по сравнению с плацебо была впервые описана Braun J. и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании 69 пациентов с активным АС, получавших ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела пациента. Данное исследование — одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ИНФ у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии [12]. Через 8 лет терапия ИНФ продолжалась у 37 (54%) из 69 больных, исходно включенных в исследование. К этому сроку отмечалось стабильное сохранение эффекта у большинства больных: более чем у 3/4 всех пациентов (77%) достигнуты значения индекса BASDAI < 4, у большинства больных сохранялось состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшились показатели индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата [13]. Снижение активности болезни при продолжении лечения устойчиво на протяжении всего срока терапии [8]. Кроме того, было установлено, что ИНФ уменьшает выраженность внесуставных проявлений АС, указывающих на худшие исходы заболевания [14,15,16].

Первые рекомендации по использованию ингибиторов ФНО- $\alpha$  у больных АС были разработаны ASAS/EULAR в 2003 г. и обновлены в 2006 г. Согласно рекомендациям группы ASAS, анти-ФНО- $\alpha$  терапию рекомендуется проводить больным АС с рефрактерностью как минимум к двум НПВП и пациентам с периферической формой заболевания [17,18].

В 2005 г. НИИР РАМН было проведено первое в России клиническое испытание эффективности и безопасности ИНФ у 30 пациентов с АС в течение 1 года [19]. Результаты наблюдения свидетельствуют о стойкой эффективности ИНФ при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС. У большинства пациентов высокий лечебный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: у 57% больных была достигнута и сохранялась частичная ремиссия, у 24% пациентов — 40% улучшение по критериям ASAS, т. е. у 81% пациентов в течение длительной терапии сохранялся стойкий положительный эффект ИНФ [8].

К настоящему времени опубликовано небольшое количество работ о влиянии ИНФ на МПК [20,21]. Так в исследовании ASSERT, результаты которого опубликованы в 2009 г., в 24-недельной фазе было продемонстрировано достоверное повышение средней плотности костной ткани позвоночника у получавших ИНФ пациентов с АС по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) [22].

Таблица 1.

## Общая характеристика групп больных АС

Показатель	Комбинированная терапия (НПВП + ИНФ)	Монотерапия (НПВП)
Число больных, n	25	40
Возраст, n	36,1 $\pm$ 2,2	39,3 $\pm$ 2,0
Длительность заболевания, годы	11,2 $\pm$ 1,3	10,5 $\pm$ 2,4
Периферический артрит, n	10	15
Индекс BASDAI (0—10), баллы	8,3 $\pm$ 3,4	8,0 $\pm$ 2,8
Индекс BASFI (0—10), баллы	6,3 $\pm$ 2,4	6,4 $\pm$ 3,3

Таблица 2.

## Динамика МПК и Z-критерия шейки бедра на фоне терапии у больных АС

Комбинированная терапия (НПВП+ИНФ)	Исходно	1 год	2 год
МПК	862,82 $\pm$ 0,14	885,41 $\pm$ 0,19	921,02 $\pm$ 0,12
Z-критерий	-1,51 $\pm$ 0,11	-1,48 $\pm$ 0,0	-1,46 $\pm$ 0,04
Монотерапия НПВП	Исходно	1 год	2 год
МПК	852,59 $\pm$ 0,16	844,22 $\pm$ 0,16	822,11 $\pm$ 0,17
Z-критерий	-1,61 $\pm$ 0,12	-1,68 $\pm$ 0,04	-1,71 $\pm$ 0,06

Однако работ, посвященных состоянию МПК у больных с АС на фоне терапии ИНФ, в отечественной литературе нами не найдено.

**Цель настоящего исследования** — оценить влияние терапии ИНФ на МПК шейки бедра у больных АС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находилось 65 пациентов мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984г.) [23], в развернутой или поздней стадии заболевания, с высокой степенью активности — BASDAI  $\geq$  4,0.

Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (n=25) — больные, получавшие комбинированную терапию ИНФ и НПВП; группа 2 (n=40) — пациенты с монотерапией НПВП в стандартных дозах (диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут). Индекс НПВП для всех пациентов соответствовал 100, т. е. дозы принимаемых НПВП были эквивалентны диклофенаку 150 мг/сут. и принимались ежедневно [24]. ИНФ назначали по стандартной схеме из расчета 5 мг/кг массы тела пациента: в 1-й день, затем через 2 недели и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель. Лечение проводилось согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2006г. [17,18]. Период наблюдения составил 24 месяца.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы больных были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в группе 1 — 36,1 $\pm$ 2,2 лет, в группе 2 — 39,3 $\pm$ 2,0 лет ( $p=0,78$ ), длительность заболевания АС — 11,2 $\pm$ 1,3 и 10,5 $\pm$ 2,4 лет, соответственно ( $p=0,89$ ).

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 (Norland, США) в граммах на квадратный

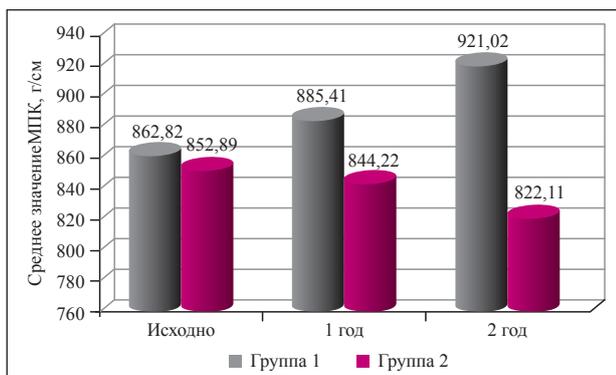


Рис. 1.  
Динамика МПК шейки бедра на фоне терапии у больных АС

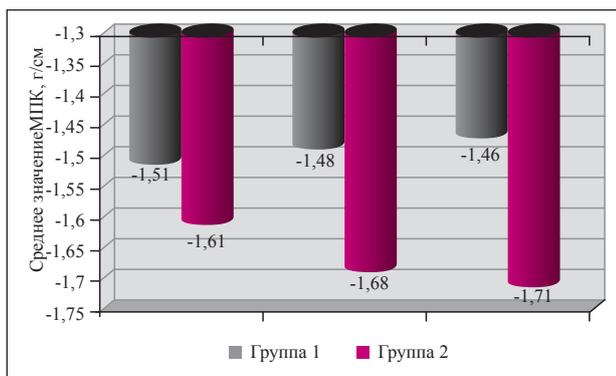


Рис. 2.  
Динамика Z-критерия шейки бедра на фоне терапии у больных АС

сантиметр (г/см<sup>2</sup>) и по Z-критерию. В связи с тем, что все мужчины, участвовавшие в исследовании, были моложе 50 лет, для оценки измерения МПК использовался Z-критерий согласно рекомендациям международного общества клинической денситометрии (ISCD) [25]. Z-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Z-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась 1 раз в год в течение 2 лет.

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 проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что при включении пациентов в исследование в обеих группах больных отмечалось снижение МПК шейки бедра. В группе больных, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП, МПК составила  $862,82 \pm 0,14$  г/см<sup>2</sup>, что соответствует  $-1,51 \pm 0,11$  SD по Z-критерию, в группе пациентов с монотерапией НПВП —

$852,59 \pm 0,16$  г/см<sup>2</sup>, что соответствует  $-1,61 \pm 0,12$  SD по Z-критерию ( $p > 0,05$  и  $p > 0,05$  соответственно).

Через год терапии статистически значимых различий уровня МПК и Z-критерия в шейке бедра относительно исходных данных как в группе больных, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП, так и в группе с монотерапией НПВП, не получено (МПК пациентов группы 1 —  $885,41 \pm 0,19$  г/см<sup>2</sup>, Z-критерий  $-1,48 \pm 0,09$  SD, МПК больных группы 2 —  $844,22 \pm 0,16$  г/см<sup>2</sup>, Z-критерий  $-1,68 \pm 0,04$  SD,  $p > 0,05$  и  $p > 0,05$  соответственно). Уровень МПК и значения Z-критерия в исследуемых группах больных статистически значимо не различались.

Через два года терапии также не получено статистически значимых различий уровня МПК и значения Z-критерия в шейке бедра относительно исходных данных. Однако в группе больных, находившихся на комбинированной терапии ИНФ и НПВП, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК —  $921,02 \pm 0,12$  г/см<sup>2</sup> и Z-критерия  $-1,46 \pm 0,04$  SD, в то время как в группе пациентов с монотерапией НПВП МПК шейки бедра снижалась, хотя и показатели не достигли уровня статистической значимости ( $822,11 \pm 0,17$  г/см<sup>2</sup>, Z-критерий  $-1,71 \pm 0,06$  SD).

При сравнительном анализе денситометрических показателей двух групп больных АС через два года терапии установлено, что в группе больных, получавших ИНФ и НПВП, МПК и Z-критерий оказались статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с монотерапией НПВП (МПК группы 1 —  $921,2 \pm 0,12$  г/см<sup>2</sup> и Z-критерия  $-1,46 \pm 0,04$  SD, МПК группы 2 —  $822,1 \pm 0,17$  г/см<sup>2</sup>, Z-критерий  $-1,71 \pm 0,06$  SD,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно) (рис. 1,2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе установлено снижение МПК шейки бедра у всех пациентов с АС, что согласуется с многочисленными клиническими данными о негативном влиянии АС на системное ремоделирование костной ткани [2,4—6].

Вероятно, потеря МПК при АС обусловлена целым рядом факторов, которые неоднозначно влияют на потерю костной массы в процессе заболевания [26]. Безусловно, ведущую роль в снижении МПК при АС играет активность воспалительного процесса, что связано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6), стимулирующих костную резорбцию [2,4,6,26]. Дополнительным немаловажным фактором влияния на МПК является противовоспалительная терапия АС.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие негативного влияния ИНФ на МПК, что согласуется с немногочисленными опубликованными данными литературы [9,10,20—22]. На фоне терапии ИНФ отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания [20—22].

Таким образом, ИНФ является эффективным ГИБП, оказывающим положительный эффект на МПК при АС.

## SUMMARY

**Introduction.** There is evidence that patients with ankylosing spondylitis (AS) in the early stages of the disease have a significantly decreased bone mass. However, the prevalence of osteoporosis, and the mechanism of its development in the AS are poorly understood. The appearance of inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) significantly improved the prognosis and quality of life of patients with AS. The largest

clinical experience has been gained in relation to infliximab (INF).

**Purpose.** To assess the impact of IFN therapy on BMD of the femoral neck in patients with AS.

**Materials and Methods.** We observed 65 male patients with a diagnosis of AS (according to the modified New York criteria 1984). In a deployed or late stage of the disease, with a high degree of activity — BASDAI  $\geq$  4.0. All patients were divided into 2 groups: group 1 (n=25) — patients receiving combination therapy NSAIDs and IFN, group 2 (n=40) — patients with monotherapy at standard doses of NSAIDs (diclofenac 150 mg/day, 200 mg of nimesulide/day meloxicam, 15 mg/day). IFN was administered a dose of 5 mg/kg of patient body weight: 1st day after 2 weeks and 6 weeks after the first injection, and after every 8 weeks. Follow-up for BMD was performed at 0 and 24 months.

**Results.** We saw the BMD reduction at femoral neck in all patients with AS. During therapy with IFN BMD parameters showed a trend toward stabilization, which is probably due to a decrease in activity of the disease.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density, BMD, infliximab.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Науч-практич ревматол 2011;5:13—17.
2. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:335—9.
3. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007;369(9570):1379—90.
4. Bessant R, Keat A (2002). How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol 29, 1511—9.
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва. Стин. 1997.
6. Kim, H.-R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis/ H.-R. Kim, H.-Y. Kim, S.-H. Lee// J. Rheumatology. — 2006. —45(10). — P.1197—1200.
7. Сараци К., Hegguler S., Argin M., Tas I. / Bone mineral density in mild and advanced with ankylosing spondylitis// Yonsei Med. J. — 2003. — 30.-44(3). — P. 379—384.
8. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Кузьянц К.Х., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. Науч-практич ревматол 2010;6:16—22.
9. Dougados M., Paternotte S., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:249—51.
10. Wanders A., van der Heijde D., Landewe R., Behier J-M, Calin A., Olivieri I., Zeidler H., Dougados M./ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756—1765.
11. Heiberg M.S., Nordvag B.-Y., Mikkelsen K. et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis. Arthr Rheum 2005;52(8):2506—12.
12. Braun J., Brandt J., Listing A., Zink A., Alten R., Burmester G., Gromnica Ihle E., Kellner H., Schneider M., Sorensen H., Zeidler H., Sieper J.: Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:229—234.
13. Baraliakos X., Listing J., Fritz C. et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF- $\alpha$  therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 8 years. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):634.
14. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2000;59:428—33.
15. Braun J., Bollow M., Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:697—735.
16. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:316—24.
17. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:316—20.
18. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70:896—904.
19. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). Науч-практич ревматол 2006;4:11—20.
20. Allali F, Breban M, Procher R, Millefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor. Ann Rheum Dis 2003;63:347—9.
21. Kallenberg C.G.M. et al. Bone turnover and predictors of response in ankylosing spondylitis results from the GLAS study. Arthritis Res Ther. 2012;14:R98.
22. Visvanathan S., van der Heijde D., Deodhar A., Wagner C., Baker DG., Han J., Brun J: Effect of infliximab markers on inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:175—182.
23. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthr Rheum 1984;27:361—8.
24. Dougados M., Paternotte S., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:249—51.
25. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;14.
26. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Салихов И.Г., Васильев А.Г. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилитом. Остеопороз и остеопатии 2011;3:14—18.