

А.Л. Киселева, О.Ю. Килина, Л.М. Огородова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Результаты исследования костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой и принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды

Контактная информация:

Киселева Анастасия Львовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: ansiya@yandex.ru

Статья поступила: 27.10.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Известно, что бронхиальная астма и ее терапия могут отрицательно влиять на состояние костной ткани у взрослых. В детском возрасте кость наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов. Для выявления связи бронхиальной астмы, а также ее терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, с костной прочностью проведено обследование методом костной ультрасонометрии 105 детей, страдающих бронхиальной астмой, и 700 условно здоровых детей. Результаты данного исследования продемонстрировали отсутствие отрицательного влияния приема ингаляционных глюкокортикостероидов на плотность костной ткани. Снижение показателей костной прочности у детей с бронхиальной астмой, выявленное в некоторых возрастных группах, не ассоциируется с тяжестью и давностью болезни, а также приемом ингаляционных глюкокортикостероидов. Оно обусловлено образом жизни детей, в том числе уровнем физической активности и употреблением кисломолочных продуктов.

Ключевые слова: костная прочность, бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, костная ультрасонометрия, образ жизни, дети.

Остеопороз (ОП) — это сложное многофакторное заболевание с медленным бессимптомным прогрессированием до момента развития переломов костей. Проведенные в последнее десятилетие эпидемиологические исследования убедительно доказали, что проблема ОП ассоциирована с периодом детства. Нарушение

процессов костеобразования у ребенка под действием генетических, гормональных, алиментарных и механических факторов, а также хронических заболеваний, ведет к тому, что в детском возрасте пиковая костная масса не достигает оптимальных значений и, как следствие, повышен риск развития ОП и переломов костей в после-

A.L. Kiselyova, O.J. Kilina, L.M. Ogorodova

Siberian State Medical University, Tomsk

Results of bone density research in children with asthma treated by inhaled glucocorticosteroids

It is known that asthma and its treatment could have negative impact on the bone tissue in adults. In childhood, bone is most sensitive to the influence of adverse factors. In the study 105 children with asthma and 700 healthy children were examined by bone ultrasonometry to reveal the relation of asthma and the treatment of inhaled glucocorticosteroids on bone density. The results of this study are demonstrated that the therapy with inhaled glucocorticosteroids have no adverse effects on the bone density. The reductions of bone density in children with asthma in some age groups are not associated with the severity of illness, age and therapy with inhaled glucocorticosteroids. Reduction of bone density is due to a way of life of children, the level of physical activity and consumption of dairy products.

Key words: bone density, asthma, inhaled glucocorticosteroids, bone ultrasonometer, children.

дующем. Поэтому изучение особенностей формирования костной массы в детском возрасте является актуальным направлением современной педиатрии [1–3].

Сегодня предложено несколько методов выявления этой патологии. Особое внимание привлекает ультразвуковое исследование костной ткани, преимущества которого в педиатрии очевидны: простота исследования, портативность аппаратуры и экономическая доступность, а также, что очень важно для детского возраста, отсутствие лучевой нагрузки [4]. Имеются публикации о том, что ультразвуковой метод дает более полное представление о свойствах и прочности костной ткани, чем измерение минеральной плотности костной ткани [5, 6]. Костная ультрасонометрия (КУС) позволяет выявить снижение костной прочности у детей, страдающих заболеваниями, влияющими на костеобразование (например, такими как злокачественные заболевания крови, гемофилия и сахарный диабет) [7].

Остеопороз — это заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Процесс костного ремоделирования регулируется многими гормонами, цитокинами, факторами роста, идентифицированы тканевые факторы костного ремоделирования. Широко обсуждается влияние воспаления на костный метаболизм. Известно, что цитокины, регулирующие воспаление, принимают также участие в костной резорбции. Так, ФНО α , ИЛ 1 β и ИЛ 6 известны пульмонологам как цитокины «раннего ответа». Они продуцируются в большом количестве при таких болезнях как астма, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), туберкулез, муковисцидоз и саркоидоз. Они же участвуют в процессе костной резорбции. Эти и другие цитокины, включая ИЛ 11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор, вероятно, обеспечивают общность механизмов воспаления в бронхолегочной системе и костного ремоделирования, способствуя потере костной ткани [8]. Перспективным направлением является изучение взаимного влияния и связи между ОП и бронхиальной астмой (БА), учитывая возрастающую распространенность и социально-экономическую значимость этой патологии [9]. Немало накоплено данных относительно риска снижения костной прочности у взрослых пациентов, страдающих БА, особенно в связи с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). У детей аналогичных исследований проведено недостаточно, а полученные результаты противоречивы.

Согласно исследованиям среди взрослых, распространенность ОП довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные стероиды и высокие дозы ингаляционных стероидов. Однако даже у больных ХОБЛ, не принимавших ингаляционные или системные стероиды, частота развития остеопороза составляет около 50%, что вдвое выше,

чем у лиц той же возрастной категории, не страдающих ХОБЛ. В одном из исследований, включающем 130 детей с БА, выявлены изменения в содержании паратиреоидного гормона и кальцитонина, снижение прочности костной ткани по данным денситометрии у значительной части обследованных, установлена также зависимость этих изменений от тяжести астмы и длительности применения ИГКС [10]. В другом исследовании (1041 ребенок в возрасте 5–12 лет с легкой и среднетяжелой БА) установлено, что наличие этой болезни в течение 4–7 лет даже при приеме стероидных гормонов не оказало отрицательного эффекта на линейный рост и костную плотность [11].

Предложено несколько механизмов для объяснения возможной связи между обструктивными болезнями дыхательных путей и повышенным риском перелома или ОП. Они включают недостаточную физическую активность [12], низкий индекс массы тела у пациентов с ХОБЛ [13], курение [14], сниженное воздействие солнечного света [15], сниженный уровень тестостерона [16], гиперкапнию [17] и хроническое воспаление. Цитокины, которые экспрессируются при воспалительных заболеваниях, таких как БА и/или ХОБЛ, включают фактор некроза опухоли (ФНО), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ИЛ 1 β , ИЛ 4 и ИЛ 8. Для этих цитокинов показано воздействие на ремоделирование кости *in vivo* и *in vitro* [18–21].

Целью данного исследования является оценка ассоциации бронхиальной астмы и используемых для ее лечения ингаляционных глюкокортикостероидов с костной прочностью детей с помощью костной ультрасонометрии.

Обследовано 700 условно здоровых детей (5–17 лет), не страдающих заболеваниями, обуславливающими риск развития вторичного ОП, и составивших группу контроля (381 девочка и 319 мальчиков). Основную группу составили 105 детей, страдающих БА и получающих лечение ИГКС (42 девочки и 63 мальчика), характеризующихся высоким риском развития снижения костной массы по сравнению со здоровыми. Диагностика тяжести БА проведена по критериям GINA 2008, согласно которой все больные разделены на 3 группы: больные легкой, среднетяжелой и тяжелой БА: 53 (50,5%), 32 (30,5%) и 20 (19%) человек, соответственно. ИГКС получали все включенные в исследование пациенты. Распределение больных БА в зависимости от принимаемой дозы ИГКС и степени тяжести болезни представлены в табл.

В целом, продолжительность применения ИГКС в среднем составила $2,30 \pm 0,25$ года, причем при легкой степени тяжести БА — $1,54 \pm 0,21$ года, при среднетяжелой — $2,03 \pm 0,38$ года, при тяжелой — $5,00 \pm 0,84$ лет.

Системные стероиды короткими курсами ($150,0 \pm 26,1$ мг на курс) в периоды клинической манифестации БА получали 5 пациентов (4,8%).

Для исследования были специально разработаны анкеты, которые представляют собой вопросник, учитываю-

Таблица. Распределение больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и степени тяжести болезни

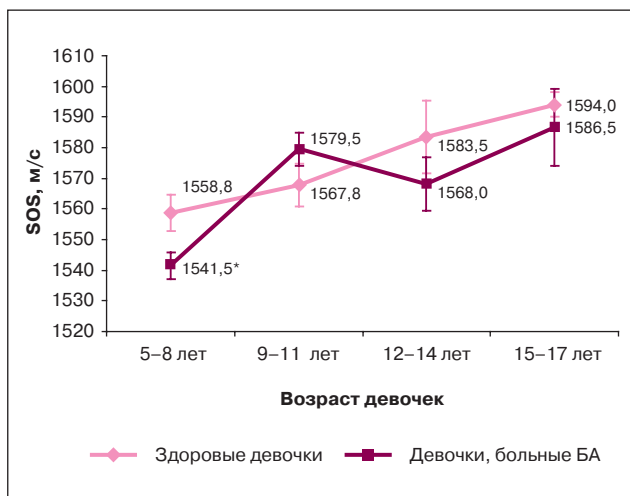
Тяжесть БА	Распределение пациентов в зависимости от суточной дозы ИГКС, человек (%)		
	низкие дозы	средние дозы	высокие дозы
Легкая	39 (37%)	14 (13,3%)	0
Среднетяжелая	13 (12,4%)	14 (13,4%)	5 (4,8%)
Тяжелая	1 (1%)	8 (7,6%)	11 (10,5%)

щих факторы, приводящие к снижению костной прочности. В анкету включались вопросы, касающиеся как самой болезни (манифестация и течение БА, получаемая терапия), так и характеризующие двигательный режим детей (виды физической нагрузки и занятие спортом), алиментарный фактор (употребление различных молочных продуктов, кофе), прием препаратов кальция. Так как количество больных детей не позволяет провести сравнение со здоровыми в каждой возрастной группе, все обследованные стратифицированы по возрасту следующим образом: девочки: 5–8, 9–11, 12–14 и 15–18 лет; мальчики: 5–8, 9–12, 13–15 и 16–18 лет. КУС пяточной кости проводили на аппарате «Achilles Express» (фирма «LUNAR», США) по методике, описанной в прилагаемом паспорте аппарата. Оценивали следующие

показатели: SOS — скорость распространения ультразвуковой волны, BUA — широкополосное рассеивание, STI — индекс прочности кости.

Результаты. Исследование группы контроля показало, что все показатели КУС повышались с возрастом как у мальчиков, так и у девочек. В группе детей, страдающих БА, выявлены аналогичные закономерности изменения показателей КУС в зависимости от возраста. Сравнение результатов КУС детей, больных БА, с группой контроля показало, что значения SOS оказались достоверно ниже у девочек в возрастной группе 5–8 лет ($p = 0,008$) и у мальчиков 13–15 лет ($p = 0,017$), страдающих БА (рис. 1, 2). Что касается показателя BUA, то достоверных различий не установлено ни в одной возрастной группе как среди мальчиков, так и среди девочек (рис. 3, 4).

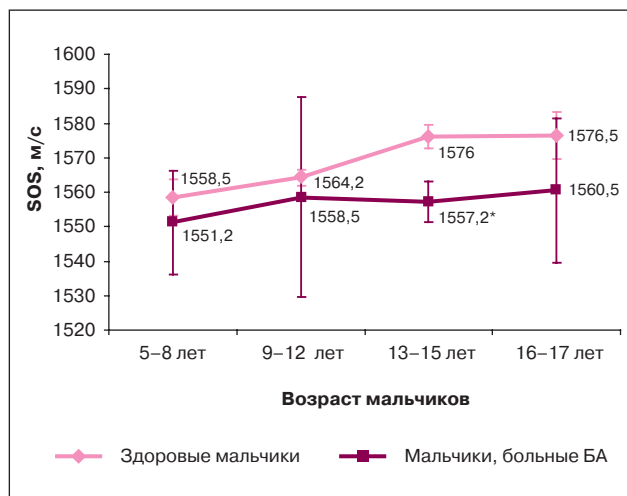
Рис. 1. Сравнение SOS — скорости распространения ультразвуковой волны среди девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.

* — $p = 0,008$ при сравнении девочек, больных БА, со здоровыми девочками 5–8 лет.

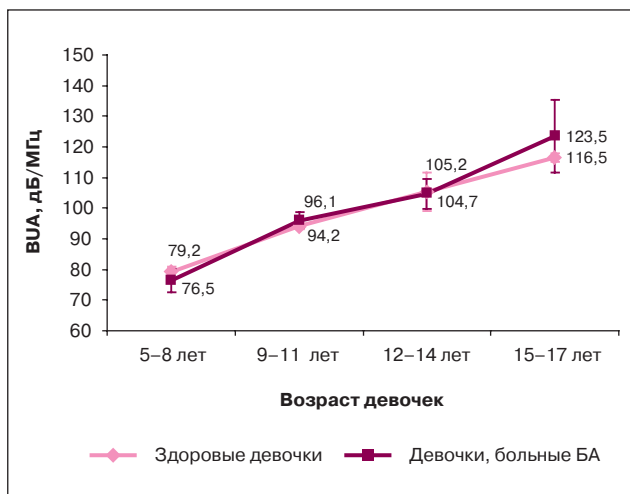
Рис. 2. Сравнение SOS — скорости распространения ультразвуковой волны среди мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.

* — $p = 0,017$ при сравнении мальчиков, больных БА, со здоровыми мальчиками 13–15 лет.

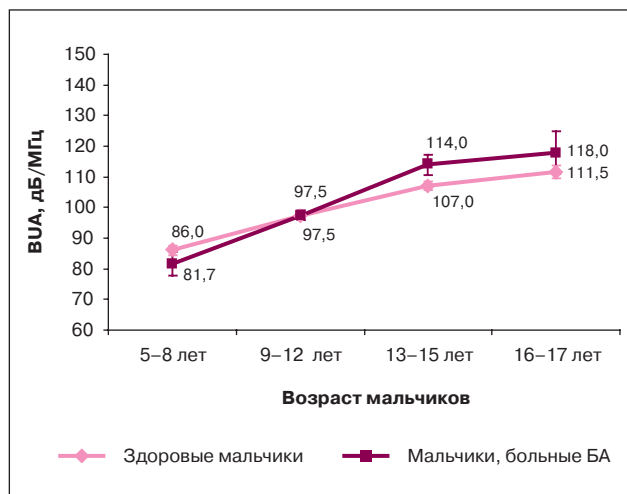
Рис. 3. Сравнение BUA — коэффициента широкополосного рассеивания девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.

Достоверных различий нет.

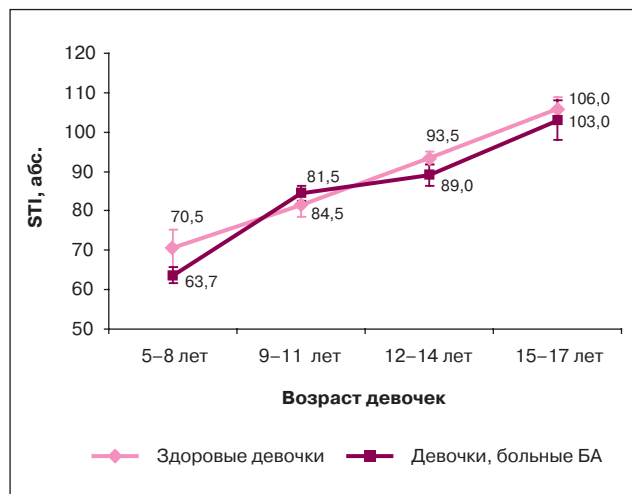
Рис. 4. Сравнение BUA — коэффициента широкополосного рассеивания мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.

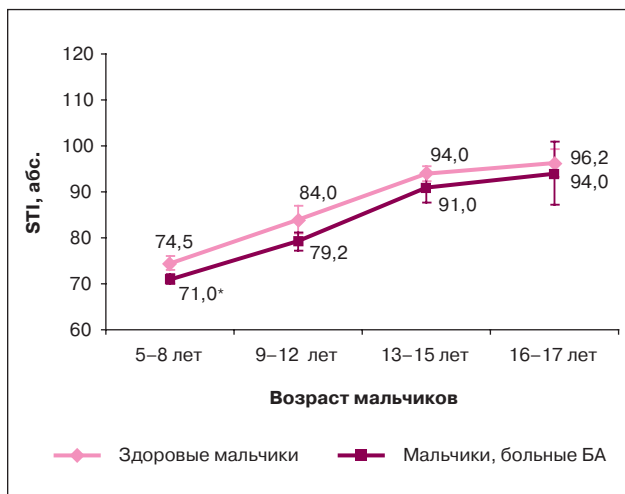
Достоверных различий нет.

Рис. 5. Сравнение STI — индекса прочности кости среди девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.
Достоверных различий нет.

Рис. 6. Сравнение STI — индекса прочности кости среди мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.
* — $p = 0,029$ при сравнении мальчиков, больных БА, со здоровыми мальчиками 5–8 лет.

Значения STI у мальчиков 5–8 лет, больных БА, оказались достоверно ниже в сравнении со здоровыми детьми этого возраста ($p = 0,029$). Значения STI у девочек с БА статистически не отличались от аналогичного показателя контрольной группы (рис. 5, 6).

Влияние БА и ее терапии на костную прочность у детей

Предполагается, что БА может неблагоприятно влиять на формирование костной прочности у детей. В этом случае изучаемые показатели должны варьировать в зависимости от тяжести, длительности и течения БА.

При анализе тяжести болезни среди девочек установлено достоверно большее число среднетяжелой БА в возрасте 5–8 лет по сравнению с возрастной группой 9–11 лет ($p = 0,05$). Больных тяжелой БА было больше в группе 9–11 лет, а среди девочек 5–8 лет таких больных не было вообще. В целом, число больных среднетяжелой и тяжелой БА достоверно преобладало в возрастной группе 15–17 лет ($p = 0,01$). Что касается мальчиков, то в возрасте 5–8 лет преобладали дети с легкой астмой по сравнению с группой 16–17 лет ($p = 0,05$). Других статистически значимых различий по тяжести БА у мальчиков не выявлено.

На основании распределения больных по тяжести и результатов КУС, наихудших у девочек 5–8 лет и у мальчиков 5–8 и 13–15 лет, видно, что тяжесть БА не связана в данном исследовании с вариабельностью этих показателей.

При анализе течения БА как у мальчиков, так и у девочек всех возрастных групп не отмечено достоверных различий ни в частоте обострений БА в течение последнего года, ни в количестве госпитализаций и вызовов скорой помощи по поводу обострений БА. Продолжительность болезни у больных БА возрастает с возрастом ребенка. В связи с отсутствием различий в течении БА в разных возрастных группах, связать вариабельность показателей КУС с данными параметрами в рамках этого исследования не представляется возможным.

ИГКС — основные препараты базисной терапии БА. Есть данные о возможном их влиянии на костную ткань при применении в высоких дозах. При проведении данной

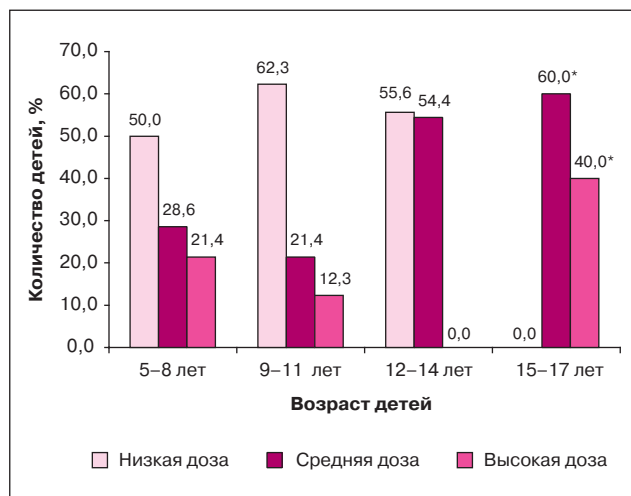
работы установлено, что продолжительность применения ИГКС достоверно не различается между возрастными группами. Выявлено преобладание средних и высоких доз ИГКС в группе девочек 15–17 лет по сравнению с девочками 5–8 лет ($p = 0,01$). В других возрастных группах (как у девочек, так и у мальчиков) значимых различий величин суточных доз ИГКС не обнаружено (рис. 7, 8). Так как снижение одного из показателей КУС обнаружено у девочек 5–8 лет, в то время как у девочек старшей возрастной группы эти показатели в норме, связать изменение ультразвукометрического показателя с применением ИГКС нельзя.

Ассоциация физической активности и костной прочности у детей с БА

Известно, что низкая физическая активность является одним из основных предикторов снижения костной прочности. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. В целом, у большинства детей, больных БА (66,7%, $n = 70$), отсутствует ограничение физической активности. Из них 42,9% ($n = 45$) составляют дети с легкой астмой, 16,2% ($n = 17$) и 7,6% ($n = 8$) со среднетяжелой и тяжелой формой, соответственно. 27,6% ($n = 29$) больных посещали уроки физической культуры в школе, 39% ($n = 41$) — дополнительные занятия в различных спортивных секциях, 31,4% ($n = 33$) детей, страдающих БА, не занимались спортом.

При анкетировании больных БА установлено, что активно занимаются физической культурой в школе и посещают дополнительные спортивные секции девочки в возрасте 9–11 и 12–14 лет, что достоверно больше, чем девочки 5–8 лет ($p = 0,01$), среди которых большинство не занимается спортом (по сравнению с девочками 9–11 лет, $p = 0,01$) (рис. 9). Мальчики в возрасте 5–8 лет также достоверно меньше занимаются спортом, чем в 9–12 лет ($p = 0,05$). В результате анализа числа детей, занимающихся профессиональным спортом, выяснено, что такие мальчики преобладают в возрасте 13–15 лет, и таковых достоверно больше, чем в группе 16–17 лет, $p = 0,05$ (рис. 10).

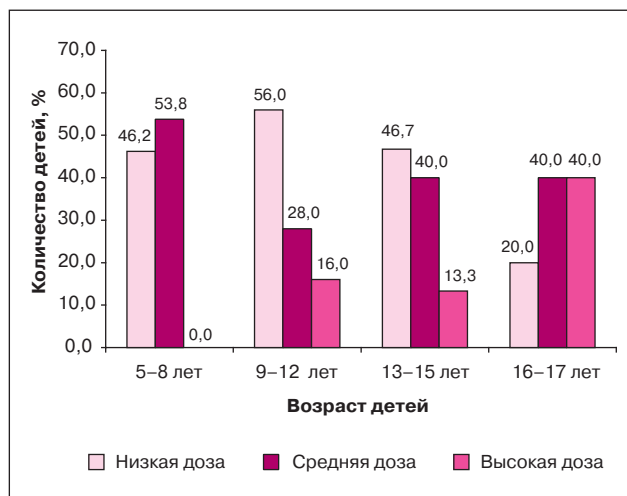
Рис. 7. Распределение суточных доз ИГКС у девочек разного возраста, больных БА



Примечание.

* — $p = 0,01$ при сравнении девочек 15–17 лет с девочками 5–8 лет.

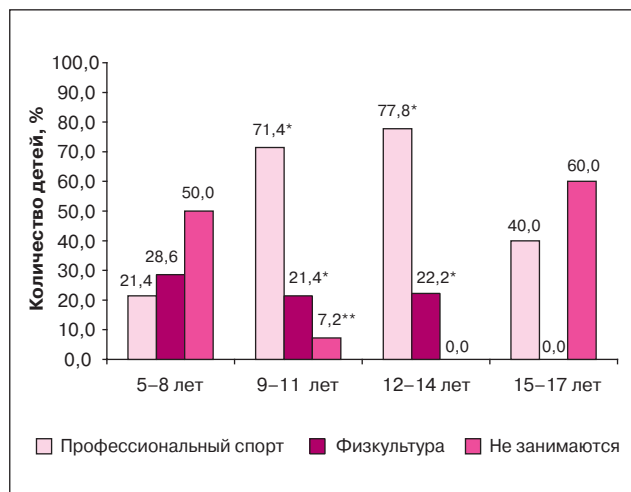
Рис. 8. Распределение суточных доз ИГКС у мальчиков разного возраста, больных БА



Примечание.

Достоверных различий нет.

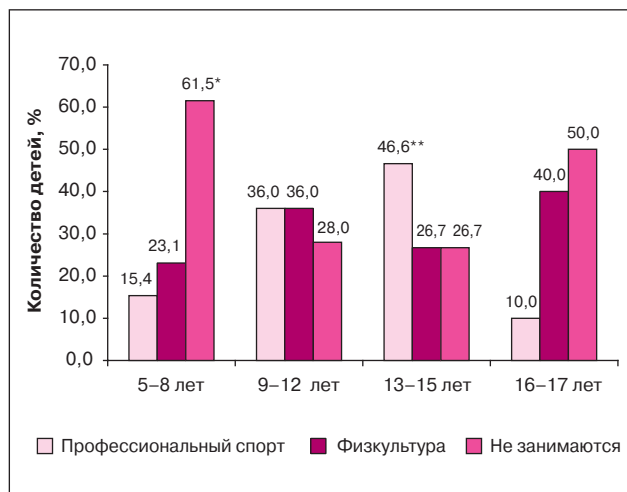
Рис. 9. Характеристика физической активности девочек разных возрастных групп



Примечание.

* — $p = 0,01$ при сравнении девочек в возрасте 9–11 и 12–14 лет с группой 5–8 лет; ** — $p = 0,01$ при сравнении девочек 9–11 лет с девочками 5–8 лет.

Рис. 10. Характеристика физической активности мальчиков разных возрастных групп



Примечание.

* — $p = 0,05$ при сравнении мальчиков 5–8 лет с мальчиками 9–12 лет; ** — $p = 0,05$ при сравнении мальчиков 13–15 лет с мальчиками 16–17 лет.

Представленные данные подтверждают, что низкая физическая активность является фактором риска ОП. Особенно это актуально для детей, больных БА, которым неоправданно ограничивают физическую нагрузку из-за их болезни. Вышесказанное справедливо для младшей возрастной группы мальчиков и девочек, у которых недостаток физической активности ассоциирован со снижением показателей КУС.

Взаимосвязь питания и костной прочности у детей, больных БА

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов. Отмечена

достоверная связь употребления молока и более высокой минеральной плотности кости [22]. В данном исследовании все дети опрошены по поводу употребления молока и кисломолочных продуктов. Установлено, что наиболее употребляемыми продуктами у детей, страдающих БА, являются сыр, молоко, йогурт, сметана и творог. Реже всего в их рационе встречаются плавленый сыр и кефир. Периодически употребляют все кисломолочные продукты 14,3% ($n = 15$) детей.

Лидерами среди кисломолочных продуктов по содержанию кальция являются твердые сорта сыра (до 600 мг на 100 г). В результате опроса выявлено, что сыр употребляют 70,5% больных БА, но ежедневно он встречается

в рационе только у 18,1% детей. Суточную потребность в кальции можно восполнить также с помощью молока, но для этого его потребуется не менее 1 л ежедневно. Что касается участников данного исследования, то периодически молоко употребляют 69,5% детей, больных БА, но ежедневно — только 23,9%. Полученные данные свидетельствуют, что большинство больных БА употребляют недостаточное для восполнения потребности в кальции количество кисломолочных продуктов.

Девочки 5–8 лет достоверно реже и в меньших объемах употребляют молоко, кефир, сметану и йогурт ($p = 0,05$ по сравнению с группами 9–11 и 12–14 лет). Напротив, мальчики 5–8 лет чаще употребляют сыр, сметану и йогурт по сравнению с группами 9–12 и 16–17 лет ($p = 0,05$). У мальчиков 13–15 лет в рационе чаще встречаются молоко, кефир, твердый и плавленый сыры, чем у мальчиков других возрастных групп. Предположительно недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов больными БА может влиять на формирование их костной плотности. Данная ассоциация, возможно, объясняет сниженные параметры КУС, установленные в рамках данного исследования у девочек 5–8 лет.

При поиске факторов, повлиявших на снижение одного из показателей костной прочности у мальчиков 13–15 лет,

обнаружено, что в этой возрастной группе преобладал ускоренный темп роста, по сравнению с мальчиками возрастной группы 9–12 лет ($p = 0,05$): в этом возрасте оказалось больше тех, чей рост за последний год перед исследованием увеличился на 8 см и более ($p = 0,05$).

Выводы

Показатели костной прочности — SOS и STI, верифицированные методом КУС, снижены у больных БА некоторых возрастных групп, что непосредственно не связано с их болезнью и ее терапией.

Низкая физическая активность, недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов ассоциировано со снижением SOS у девочек 5–8 лет.

Низкие показатели SOS у мальчиков 13–15 лет коррелируют с быстрыми темпами их роста за последний год перед исследованием.

Снижение индекса прочности кости у мальчиков 5–8 лет связано с их низкой физической активностью в период активного роста костей.

В целом, в рамках данного исследования получены достоверные факты, свидетельствующие, что на формирование костной прочности у детей, больных БА, не влияет прием ИГКС, но большое значение имеет их образ жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сытый В.П. Остеопороз: практическое пособие для врачей. М., 2004. 96 с.
2. Килина О.Ю., Зятицкая А.Л., Завадовская В.Д., Маевская З.А. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке костной прочности у детей. Материалы первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иркутск, 15–16 мая 2008 года). Иркутск: Изд-во ООО «Мегапринт», 2008. С. 188–191.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Русский медицинский журнал. 2003. № 27 (199). С. 1554–1556.
4. Зятицкая А.Л. Проблема диагностики снижения костной прочности у детей (обзор литературы) // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 2. С. 76–85.
5. Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K. et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry // *Calcif. Tissue Int.* 1997. V. 61. P. 433–440.
6. Yeap S.S., Pearson D., Cawte S.A., Hosking D.J. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women // *Osteoporosis Int.* 1998. V. 8, № 2. P. 141–146.
7. Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. Оценка возможностей костной ультрасонометрии пяточной кости в педиатрии. Невский радиологический форум 2009: материалы. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009. С. 210–212.
8. Баранова И.А. Бронхиальная астма и остеопороз // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 22. С. 1229–1234.
9. Почкайло А.С., Жерносек В.Ф. Остеопенический синдром и аллергические заболевания у детей и подростков // Медицинская панорама. 2007. № 14 (82). С. 24–29.
10. Арсеньева Е.Н., Акоев Ю.С., Тюменцева Е.С. и др. Система ионизированный кальций-кальцийрегулирующие гормоны при соматических болезнях у детей // Рос. педиатр. журн. 2006. № 4. С. 60–63.
11. Kelly H.W., Strunk R.C., Donithan M. et al. Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional

- study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP) // *J. Pediatr.* 2003. V. 142, № 3. P. 286–291.
12. Ford E.S., Heath G.W., Mannino D.M., Redd S.C. Leisure-time physical activity patterns among US adults with asthma // *Chest.* 2003. V. 124. P. 432–437.
13. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Med.* 2000. V. 94. P. 1079–1084.
14. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density // *Calcif Tissue Int.* 2001. V. 68. P. 259–270.
15. Sin D.D., Man J.P., Man S.F. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease // *Am J Med.* 2003. V. 114. P. 10–14.
16. Kamischke A., Kemper D.E., Castel M.A. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy // *Eur Respir J.* 1998. V. 11. P. 41–45.
17. Dimai H.P., Domej W., Leb G., Lau K.H. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia // *J Bone Miner Res.* 2001. V. 16. P. 2132–2141.
18. Lam J., Takeshita S., Barker J.E. et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand // *J Clin Invest.* 2000. V. 106. P. 1481–1488.
19. Hock J.M., Krishnan V., Onyia J.E. et al. Osteoblast apoptosis and bone turnover // *J Bone Miner Res.* 2001. V. 16. P. 975–984.
20. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // *Nature.* 2003. V. 423. P. 337–342.
21. Bendre M.S., Montague D.C., Peery T. et al. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease // *Bone.* 2003. V. 33. P. 28–37.
22. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ.* 2002. V. 167, № 10. Suppl. P. S1–S34.