

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 612.015[616.72–002–002.6–003.8–616–07]

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Е.В. Карякина — ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной и функциональной диагностики, доктор медицинских наук; **Е.А. Персова** — ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, младший научный сотрудник отдела лабораторной и функциональной диагностики. E-mail: samito@yandex.ru.

SOME PECULIARITIES OF BONE TISSUE REMODELLING AT HIP JOINT INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DISEASES

E.V. Karyakina — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Doctor of Medical Science; **E.A. Persova** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Laboratory and Functional Diagnostics. E-mail: samito@yandex.ru.

Дата поступления — 9.12.08 г.

Дата принятия в печать — 22.04.09 г.

Е.В. Карякина, Е.А. Персова. Особенности ремоделирования костной ткани при воспалительных и дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 2, с. 227–230.

Обнаружены однонаправленные изменения ремоделирования костной ткани, определяемые по уровню биохимических маркеров в сыворотке крови, при поражении тазобедренного сустава в далеко зашедшей стадии ревматоидного артрита и остеоартроза. Более грубые нарушения ремоделирования кости при ревматоидном артрите, очевидно, связаны с особенностями патогенеза ревматоидного воспаления.

Ключевые слова: ремоделирование костной ткани, биохимические маркеры, тазобедренный сустав, ревматоидный артрит, остеоартроз.

E.V. Karyakina, E.A. Persova. Some Peculiarities of Bone Tissue Remodelling at Hip Joint Inflammatory and Degenerative Diseases. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 2, p. 227–230.

During the assessment of peculiarities of bone tissue remodelling in inflammatory and non-inflammatory lesions of hip joint, according to the levels of biochemical indices in the blood serum, some unilateral changes of bone tissue metabolism have been revealed in advanced rheumatoid arthritis and osteoarthritis. More severe disturbances of bone remodelling in case of rheumatoid arthritis are obviously connected with peculiarities of the rheumatoid inflammation pathogenesis.

Key words: bone tissue remodelling, biochemical indices, hip joint, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Ремоделирование костной ткани представляет собой единство двух разнонаправленных взаимосвязанных процессов: резорбции старой кости остеокластами и формирования новой кости остеобластами, причем в физиологических условиях деградация и новообразование кости строго сбалансированы [1,11,14].

Заболевания опорно-двигательной системы воспалительной (ревматоидный артрит — РА) и дегенеративной (остеоартроз — ОА) природы, сопровождающиеся поражением крупных суставов, оказывают выраженное негативное воздействие на метаболизм костной ткани [9]. Нарушение процессов ремоделирования кости в условиях ревматоидного воспаления приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) как около пораженного сустава, так и во всем организме в целом [5,11,27]. Данные литературы по МПКТ у больных ОА достаточно противоречивы [7]. Сочетание дегенеративных и пролиферативных изменений при коксартрозе проявляется перестройкой субхондральной кости в виде уплотнения и разрежения отдельных ее участков и образования костно-хрящевых разрастаний по краям суставных поверхностей [6], что может сопровождаться как снижением, так и повышением МПКТ в отдельных костях скелета [1].

В оценке состояния костной ткани в последние годы все большее значение приобретает определение биохимических маркеров костного ремоделирования [3,10,11,14]. Выделены наиболее информативные из них и разработаны стандартные тест-системы для иммуноферментного анализа, что способствует широкому использованию данных тестов как в научной, так и в клинической практике.

Существует представление, что состояние ремоделирования костной ткани оказывает определенное влияние на процессы ее адаптивной перестройки после тотального эндопротезирования [12]. Несмотря на значительное количество работ по данной проблеме, остается много неясных вопросов, в частности, недостаточно изучены особенности ремоделирования кости при воспалительном и дегенеративном поражении тазобедренного сустава, патологии, при которой тотальное эндопротезирование выполняется наиболее часто.

Цель работы: провести сравнительную оценку особенностей ремоделирования костной ткани при воспалительном и дегенеративном поражении тазобедренного сустава по уровню биохимических маркеров резорбции и формирования кости, определяемых в крови.

Материалы и методы. Обследованы 44 больных основной группы в возрасте от 35 до 74 лет, поступивших в СарНИИТО для выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, из них у 11 — диагностирован РА, у 33 — идиопатический

Ответственный автор — Персова Елена Александровна
410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 148,
тел. (8452) 40 60 10,
E-mail: lena_persova@mail.ru

коксартроз с наличием остеопороза или остеопении. Среди обследованных — 13 мужчин и 31 женщина, причём 10 женщин были моложе 50 лет, а 21 — старше 50 лет. В группе больных РА преобладали женщины среднего возраста с множественным поражением суставов, серопозитивной формой и медленно прогрессирующим течением заболевания, преимущественно минимальной, реже умеренной общей активностью воспалительного процесса, III рентгенологической стадией, III степенью функциональной недостаточности. Из анамнеза известно, что все больные РА получали гормональную терапию, а больные ОА — периодически различные нестероидные противовоспалительные препараты. Длительность заболевания у большей части больных — более 10 лет, длительность поражения тазобедренного сустава — свыше 5 лет.

Контрольная группа — 22 практически здоровых человека без патологии опорно-двигательного аппарата, щитовидной и паращитовидных желез, почек, онкологических и других хронических заболеваний, способных вызвать изменения в изучаемых показателях, из них 6 мужчин и 16 женщин (9 женщин моложе 50, а 7 — старше 50 лет).

Больным обеих групп помимо клинико-рентгенологического и лабораторного обследования выполняли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, определяя МПКТ поясничного отдела позвоночника L1-L4 в передне-задней проекции и проксимальных отделов обоих бедер (в шейке, большом вертеле и бедре в целом).

Изучение кальций-фосфорного обмена проводили путем определения в сыворотке крови уровня общего кальция, неорганического фосфора и активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) с помощью общепринятых унифицированных тест-систем на автоматическом биохимическом анализаторе "Сапфир350" (Ирландия), ионизированного кальция — на анализаторе Rapidlab 348 фирмы «Вауег» с помощью ион-селективных электродов.

В качестве маркеров формирования кости в сыворотке крови определяли N- mid остеокальцин (ОК) и активность костного изофермента ЩФ (кЩФ); в качестве маркера резорбции — С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (Ser.Cr.Laps). Исследования выполняли на иммуноферментном анализаторе с микропланшетным ридером Anthos 2020 с применением стандартных тест-систем твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку проводили с вычислением средней арифметической (М), средней ошибки средней арифметической (m), коэффициента достоверности (t). Полученные данные считали достоверными при показателе вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У всех больных РА (11 человек) и 19 больных ОА выявлен остеопороз параартикулярной области и позвоночника (дефицит МПКТ превышал $-2,5$ SD по Т-критерию); у 14 больных ОА — остеопения (дефицит МПКТ от $-1,5$ до $-2,4$ SD).

Сложилось представление, что ремоделирование костной ткани тесно связано с особенностями кальций-фосфорного обмена, однако результаты рутинных биохимических исследований остаются, как правило, в норме при всех видах остеопороза, в том числе вторичного остеопороза при РА и ОА [11]. У обследованных нами больных уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, активность ЩФ сыворотки крови варьировали, не отличаясь статистически достоверно при поражении тазобедренного сустава воспалительной и дегенеративной природы и, как правило, не выходя за общепринятые референтные пределы соответствующих нормальных величин, не давая верной информации о состоянии ремоделирования костной ткани.

Нами, подобно другим исследователям, обнаружена сбалансированность процессов резорбции и формирования кости по данным биохимических маркеров крови у практически здоровых лиц всех возрастных групп, не найдено отличий в показателях у практически здоровых мужчин различного возраста; у женщин эта разница была статистически значима ($p < 0,05$) при сравнении обследуемых моложе и старше 50 лет.

В табл. 1 представлен диапазон нормальных значений биохимических маркеров метаболизма кости в сыворотке крови по результатам собственных исследований и литературным данным.

Полученные нами результаты по содержанию биохимических маркеров в сыворотке крови в основном соответствовали референтным пределам показателей у практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста, приводимым в описании тест-систем, за исключением верхнего предела активности кЩФ у женщин. Однако, учитывая рекомендации по установлению собственного диапазона нормальных величин, в дальнейшей работе полученные данные мы сравнивали с собственными результатами контрольной группы с учетом возрастных особенностей у женщин.

Таблица 1

Диапазон нормальных значений биохимических маркеров метаболизма кости в сыворотке крови (собственные и литературные данные) у пациентов контрольной группы

Показатели	Группы обследованных					
	Мужчины		Женщины до 50 лет		Женщины старше 50 лет	
	Лит.данные	Собств.	Лит.данные	Собств.	Лит.данные	Собств.
кЩФ (ед /л) 90%	n=126	n=6	n=178	n=9	n=7	n=7
доверительный интервал	15,0–41,3	25,4–36,1	11,6–29,6	20,2–33,7	14,2–42,7	27,4–56,6
Остеокальцин (нг/мл) 95%	n=85	n=6	n=77	n=9	n=131	n=7
доверительный интервал	9,6–40,8	13,6–30,8	8,4–33,9	8,8–16,8	12,8–55,0	15,1–36,2
Serum Cross Laps (нг/мл) 95%	n =125	n=6	n=226	n=9	n=193	n=7
доверительный интервал	0,115–0,748	0,199–0,490	0,112–0,738	0,120–0,420	0,142–1,351	0,173–1,240

Примечание: В качестве литературных данных приведены доверительные интервалы, прилагаемые к тест-системам, n—число наблюдений

Как следует из табл. 2, у больных РА в группе женщин моложе 50 лет уровень Ser.Cr.Laps резко превышает возрастную норму на фоне значительно менее выраженного, но статистически достоверного повышения уровня ОК и активности кЩФ. В группе женщин старше 50 лет уровень Ser.Cr.Laps по сравнению с возрастной нормой снижался почти в два раза на фоне резкого (почти в четыре раза) снижения содержания ОК и менее выраженного снижения активности кЩФ. У больных ОА (и у мужчин, и у женщин) также наблюдали существенные изменения уровня маркеров костного метаболизма в сыворотке крови. Так, у мужчин уровень Ser.Cr.Laps почти в 1,5 раза превышал норму на фоне достоверного снижения уровня ОК и практически нормальной активности кЩФ. У женщин моложе 50 лет отмечали более резкое возрастание (в среднем более, чем в два раза) уровня Ser.Cr.Laps; изменение маркеров костеобразования было статистически незначимо ($p>0,05$). В группе женщин старше 50 лет отмечалось снижение интенсивности костеобразования (статистически достоверное $p<0,05$ снижение уровня ОК и активности кЩФ), изменение уровня Ser.Cr.Laps было статистически незначимо ($p>0,05$). Таким образом, как у больных РА, так и у больных ОА всех возрастных групп ремоделирование костной ткани характеризовалось дисбалансом процессов резорбции и формирования кости с преобладанием резорбции над костеобразованием, причем у больных РА изменение изученных биохимических маркеров было более выражено, чем у больных ОА.

В соответствии с современными представлениями объективная оценка особенностей ремоделирования кости в конкретный момент времени может быть выполнена только путем определения биохимических маркеров резорбции и формирования кости [3,11,17,19]. Учитывая, что вариабельность биохимических маркеров ремоделирования в сыворотке крови намного ниже, чем в моче, мы использовали в качестве биологического материала именно сыворотку крови. Традиционно для оценки активности костеобразования используют определение ЩФ сыворотки крови, но этот показатель имеет низкую чувствительность и специфичность и недостаточно информативен для оценки костной патологии. Активность ЩФ крови у больных РА и ОА, как правило, колеблется в пределах нормальных величин, хотя есть сведения об ее повышении при РА [15,16].

Биохимические маркеры формирования кости представляют собой прямые или косвенные продукты метаболически активных остеобластов, экспрессируемые в течение различных фаз развития этих клеток. В последние годы начали активно использо-

вать определение кЩФ, вырабатываемой только костной тканью и позволяющей более точно, чем определение общей ЩФ, оценить метаболизм кости в условиях нормы и патологии. Информативным показателем костеобразования, «золотым стандартом» среди маркеров формирования костной ткани в настоящее время считается определение в крови уровня ОК, одного из GLA-протеинов, наиболее важного неколлагенового белка матрикса кости. Уровень ОК повышается в крови при состояниях, характеризующихся увеличением скорости костного обмена. Синтез ОК связан с процессом минерализации кости и коррелирует с гистоморфометрическими характеристиками скорости ее новообразования.

Одним из наиболее информативных маркеров костной резорбции считается определение С-терминального тепопептида, образующегося при деградации коллагена I типа. При повышенной резорбции кости коллаген I типа разрушается быстрее, чем в норме, и при этом соответственно повышается уровень фрагментов зрелого коллагена в крови и моче.

Общеизвестна потеря костной массы у больных РА как за счет выраженного околоуставного ОП даже в отсутствие костных эрозий, так и за счет системной остеопении [2,4,11,20–23]. Основным патогенетическим механизмом вышеописанных изменений долгое время считали возрастание скорости обменных процессов в костной ткани [5,16] с активацией остеокластического потенциала кости [24]. Известно, что медиаторы воспаления, в том числе провоспалительные цитокины, стимулируют костную резорбцию, способствуя остеокластогенезу, тогда как противовоспалительные цитокины обладают противоположным действием [5,18]. Поэтому несколько неожиданными для нас были результаты, полученные в группе женщин в возрасте старше 50 лет, больных РА. У больных этой группы в ремоделировании также преобладали процессы резорбции, однако выявлено снижение показателей резорбции по сравнению с нормой, сопровождавшееся значительно более выраженным снижением костеобразования (обмен по типу «ленивая кость»). Аналогичное нарушение ремоделирования с отрицательным костным балансом при первичном остеопорозе приводится в монографии Франке, Рунге, 1995 [13]. Эти данные согласуются с результатами [26,28], свидетельствующими о снижении остеокластического потенциала у больных РА, хотя в литературе приводятся противоречивые данные по уровню ОК крови при РА, что в значительной мере можно связать с разнородностью групп обследованных, отличавшихся по полу, возрасту и клинико-лабораторным характеристикам заболевания.

Таблица 2

Биохимические маркеры костного метаболизма в сыворотке крови больных основной группы (M±m)

Показатели	Группы обследованных							
	Здоровые			Больные РА		Больные ОА		
	Мужчины	Женщины до 50 лет	Женщины старше 50 лет	Женщины до 50 лет	Женщины старше 50 лет	Мужчины	Женщины до 50 лет	Женщины старше 50 лет
Число набл.	n = 6	n = 9	n = 7	n = 4	n = 7	n = 13	n = 6	n = 14
кЩФ (ед/л)	31,84±0,88	24,70±1,57	42,92±5,86	35,50±*3,20	23,64±*1,22	31,50±2,30	30,70±4,90	31,30±**,*2,53
Остеокальцин (нг/мл)	19,80±1,40	11,74±1,13	22,23±3,15	18,50±*2,00	5,62±*0,90	12,00±*1,95	13,00±3,50	14,40±**,*1,77
Serum Cross Laps (нг/мл)	0,320±0,023	0,206±0,037	0,435±0,040	0,740±*0,150	0,230±*0,060	0,460±*0,078	0,484±*0,140	0,495±**0,060

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении здоровых и больных; ** — $p<0,05$ при сравнении больных РА и ОА

До недавнего времени считалось, что у больных коксартрозом МПКТ по данным денситометрии повышена и в позвоночнике, и в проксимальном отделе бедренной кости. Однако в последующих исследованиях у больных ОА, как и у больных РА, обнаружено развитие периартикулярного ОП [25]. Высказывались предположения, что высокая МПКТ при ОА часто является артефактом, обусловленным дегенеративными изменениями, в частности, наличием остеофитов, а нарушение «качества» кости при коксартрозе даже приводит к 2-кратному увеличению риска перелома бедра.

Как известно, у больных ОА первичный дегенеративный процесс в суставном хряще периодически сопровождается выраженным воспалительным компонентом. Присоединение вторичного синовита резко ухудшает метаболический гомеостаз в синовиальной системе пораженных суставов, способствуя более быстрой деструкции тканей. В далеко зашедшей стадии РА и ОА существует определенное сходство патогенетических механизмов: развитие вторичных дегенеративных изменений при коксите и выраженный воспалительный компонент при коксартрозе сопровождаются однотипными метаболическими нарушениями, в том числе в костной ткани, непосредственно прилежащей к пораженному суставу (остеопороз, остеопения). Именно этим можно объяснить одинаковую направленность обнаруженных нами изменений в ремоделировании костной ткани у больных с длительным поражением тазобедренного сустава, сопровождавшегося стойким болевым синдромом и выраженной функциональной недостаточностью, а также снижением минеральной плотности кости, прилежащей к тазобедренному суставу.

Таким образом, нами, подобно другим исследователям, обнаружено, что у практически здоровых лиц сбалансированность процессов резорбции и формирования кости сопровождается возрастными изменениями показателей метаболизма костной ткани у женщин.

Обнаружены однонаправленные изменения метаболизма костной ткани в далеко зашедшей стадии поражения тазобедренного сустава как у больных РА, так и у больных ОА с относительным превалированием процессов резорбции костной ткани над процессами ее новообразования. Более грубые нарушения ремоделирования кости при РА, очевидно, связаны с особенностями патогенеза ревматоидного коксита, выраженным аутоиммунным компонентом ревматоидного воспаления.

Определение в крови современных биохимических маркеров резорбции и формирования кости объективно отражает активные процессы ее перестройки при поражении тазобедренного сустава, позволяя уточнить качество кости, что имеет особое значение при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Библиографический список

- Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
- Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом / И.С. Власова, Д.А. Гукасян, А.В. Смирнов и др. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 14–17.
- Дати, Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. — М.: Лабора, 2007. — 548 с.
- Клубова, А.Ф. Нарушение минеральной плотности костной ткани в зависимости от клинического течения ревматоидного артрита / А.Ф. Клубова, О.П. Борткевич, А.И. Дейкун // Украинский медицинский часопис. — 2002. — № 3. — С. 142–144.
- Костик, М.М. Оценка костного метаболизма у детей с хроническими артритами / М.М. Костик, И.М. Воронцов, В.И. Ларионова // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 3. — С. 90–95.

- Кузнецова, В.Л. Особенности белкового метаболизма по показателям сыворотки крови при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава: Дис. ... канд. мед. наук / В.Л. Кузнецова. — Н. Новгород, 2007. — 152 с.

- Лоскутов, А.Е. Оценка плотности костной ткани при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных коксартрозом / А.Е. Лоскутов, В.Б. Макаров, Д.А. Синегубов // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2005. — № 4. — С. 10–16.

- Макаров, С.С. Изменение минеральной плотности костной ткани вокруг эндопротеза у больных с ревматическими заболеваниями после операции бесцементного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / С.С. Макаров, М.А. Макаров, В.П. Павлов // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 1. — С. 63–67.

- Насонова, В.А. Ревматические болезни / В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.

- Насонов, Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 3. — С. 18–20.

- Риггс Б.Л. Остеопороз / Б.Л. Риггс, Мелтон III Л. Дж. — СПб.: ЗАО БИНОМ. Невский диалект, 2000. — 560 с.

- Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава / С.С. Родионова, В.И. Нурдин, А.К. Морозов и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2007. — № 2. — С. 35–40.

- Франке, Ю. Остеопороз / Ю. Франке, Г. Рунге. — М.: Медицина, 1995. — 300 с.

- Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза / Г.Я. Шварц. — М.: Мед. Информ. агенство, 2002. — 410 с.

- Aida, S. Alkaline phosphatase isoenzyme activities in rheumatoid arthritis: hepatobiliary enzyme dissociation and relation to disease activity / S. Aida // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — № 52. — P. 511–516.

- Bassiouni, H.M. Electrophoretic Separation of Alcoline Phosphatase Isoenzymes in Synovial Fluid and Serum from Patients with Rheumatoid Arthritis / H.M. Bassiouni, K. Zaki, E. Kaiser // Clin. Rheumatol. — 1993. — № 12, 2. — P. 166–169.

- Delmas, P.D. Biological markers of bone turnover / P.D. Delmas // J. Bone Miner. Res. — 1993. — № 8. — P. 549–555.

- Cytokine concentrations in the synovial fluid and plasma of rheumatoid arthritis patients: Correlation with bony erosions / K.-Y. Fong, M.-L. Boey, W.-H. Kon, P.-H. Feng // Clin. Exp. Rheum. — 1994. — № 12. — P. 55–58.

- Fraher, L.J. Biochemical Markers of Bone Turnover / L.J. Fraher // Clin. Biochem. — 1993. — Vol. 26. — P. 431–432.

- Goldring, S.R. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis / S.R. Goldring, E.M. Gravallesse // Curr. Opin. Rheumatol. — 2000. — № 12. — P. 195–199.

- Generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis / A.K. Gough, J. Lilley, M. Eyles et al. // Lancet. — 1994. — № 344. — P. 23–27.

- Gravallesse, E.M. Bone destruction in arthritis / E.M. Gravallesse // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 84–86.

- Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis / E.M. Gravallesse, Y. Harada, J.T. Wang et al. // Am. J. Pathol. — 1998. — 152. — P. 943–951.

- Hofbauer, L.G. The Role of osteoprotegerin and Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand in the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis / L.G. Hofbauer, A.E. Heufelder // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — № 2. — P. 253–259.

- Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee / R.L. Karvonen, P.R. Miller, D.A. Nelson et al. // J. Rheumatol. — 1998. — № 25. — P. 2187–2194.

- Serum osteocalcin and carboxyterminal propeptide of type I procollagen in rheumatoid arthritis / H. Kröger, J. Risteli, L. Risteli et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — № 52. — P. 338–342.

- Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis / W.F. Lems, M.I. Gerrits, J.W. G Jacobs et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1996. — № 55. — P. 288–293.

- Serum osteocalcin and calcitropic hormones in a homogeneous group of patients with rheumatoid arthritis: its implication in the osteopenia of the disease / H. Rico, M. Revilla, M.A. de Buergo, L.F. Villa // Clin. Exp. Rheumatol. — 1993. — № 11. — P. 53–56.