

УДК: 616.4-008.64-06:(611-018.4)

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА.

Н.С. Шорникова, В.И. Васильев, А.В. Смирнов
ГУ Институт ревматологии РАМН Москва.

Резюме.

Цель. Изучить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у пациенток с болезнью Шегрена (БШ) в зависимости от состояния менструальной функции, а также оценить влияние длительной (в течение 5 лет и более) терапии преднизолоном в дозе 2,5-5 мг/сут на состояние костной ткани.

Материал и методы. 120 больным БШ в возрасте 30-65 лет была проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с помощью аппарата "Hologic 1000".

Результаты. Сравнение полученных результатов с референсными базовыми данными позволило выявить негативное влияние приема преднизолона на минерализацию костной ткани, отчетливо выраженное при начале терапии глюкокортикоидами в перименопаузальный период. Отмечено также более раннее наступление менопаузы у больных, получавших преднизолон (в $43,9 \pm 5,1$ лет), по сравнению с нелечеными (в $48,9 \pm 4,5$ лет) и существенное влияние возраста наступления менопаузы на МПКТ. Редкое (3,3%) развитие остеопороза у больных БШ в репродуктивном возрасте сочеталось с длительно нелеченой гипергаммаглобулинемией и поражением почечного канальцевого аппарата.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, минеральная плотность костной ткани, остеопения.

Болезнь Шегрена (БШ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез с нередким развитием системных (внежелезистых) поражений. Суставной синдром занимает ведущее по частоте место среди системных проявлений.

Изучение минеральной плотности ткани (МПКТ) при БШ представляется интересным в силу ряда причин. Во-первых, в основе заболевания лежат нарушения в системе иммунитета, ведущие к развитию хронического воспаления, и, подобно другим иммуновоспалительным ревматологическим заболеваниям, было бы логично рассматривать БШ как модель для определения роли иммунных медиаторов в патогенезе остеопороза [3, 5]. Согласно современным представлениям, характер иммунного ответа в основном зависит от преимущественной активации различных субпопуляций Т-лимфоцитов (прежде всего CD 4+) и моноцитов/макрофагов, синтезирующих цитокины. Дисбаланс между продукцией провоспалительных (рядом авторов отождествляемых с "проостеопоротическими"[3-5,23]) и противовоспалительных ("антиостеопоротических") цитокинов является одной из важных основ патогенеза заболевания [11-13, 19, 21, 27]. Во-вторых, как БШ, так и остеопороз, чаще встречается у женщин, что свидетельствует об участии половых гормонов в патогенезе обеих нозологий. В-третьих, в лечении БШ с успехом используются глюкокортикоиды [1,20], прием которых относится к числу наиболее частых причин развития вторичного остеопороза [6]. Наконец, частота выявления как БШ, так и остеопороза увеличивается с возрастом. Поэтому большое научно-практическое значение имеет изучение остеопороза у больных БШ с точки зрения причины его развития – как осложнение основного заболевания, индуцированное глюкокортикоидами, или как свойственный системный болезни пато-

логический процесс, или как сопутствующая патология.

Цель исследования: с помощью денситометрии изучить МПКТ при БШ в зависимости от состояния менструальной функции, длительности (≥ 5 лет) терапии малыми дозами глюкокортикоидов (2,5 - 5 мг преднизолона в сут).

Материал и методы. Обследовано 120 женщин с достоверным диагнозом БШ [2] в возрасте 30-65 лет; они были разделены на 4 равные группы в зависимости от наличия/отсутствия терапии малыми дозами глюкокортикоидов и состояния менструальной функции. Постменопаузальный период составлял не менее 12 мес. Характеристика групп представлена в табл.1. Сравнение с нормативными базами данных [8, 30] проводилось после стратификации больных в 5-летние возрастные группы. В исследование не включались пациентки с почечной недостаточностью или искусственной менопаузой.

Двойная рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и бедренной кости осуществлялась на денситометре QDR-1000 Plus ("Hologic", США). Оценка изменений МПКТ проводилась согласно рекомендациям ВОЗ по Т-индексу: снижение МПКТ более чем на 1 стандартное отклонение (SD) рассматривалось как остеопения, более 2,5 SD – как остеопороз [31].

Статистическая обработка материала производилась с использованием пакета статистических программ Statistica 5.0 (StatSoft. Inc. 1995). Применялись методы описательной статистики, методы проверки статистических гипотез: t-тест для независимых выборок, критерий χ^2 , Крускала-Уоллиса. При описании связи признаков использовался корреляционный анализ. Для выделения основных факторов и определения факторной нагрузки полученных данных проводился факторный анализ по методу максимального правдоподобия.

Результаты.

Анализ денситометрических данных в 4 группах больных БШ показал (табл. 1), что МПКТ во всех исследуемых областях была достоверно ниже у больных в постменопаузальном периоде по сравнению с теми, у кого был сохранен менструальный цикл ($p < 0,005$), средний возраст

Адрес для переписки:

Н.С. Шорникова,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 115-93-87, 115-93-88.

больных в группах различался ($p < 0.001$). Сравнение между I и II, III и IV группами не выявило различий ни в абсолютных значениях МПКТ, ни в T- и Z-индексах ($p > 0.05$).

тивная доза преднизолона. Оказалось, что у всех женщин с сохранным менструальным циклом развитие остеопении и остеопороза ассоциировалось с длительной (в течение 10-

Таблица 1.

Характеристика групп пациенток с болезнью Шегрена

Показатель	Женщины с сохраненным менструальным циклом		Женщины в постменопаузе		
	Прием низких доз преднизолона				
	нет	есть	нет	есть	
	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	IV группа (n=30)	
	M±m	M±m	M±m	M±m	
Возраст, годы	43,6±0,9	41,8±0,9	56,6±1,0	52,8±1,1	
Длительность болезни Шегрена, годы	11,2±0,8	15,7±1,3	15,7±1,7	18,4±1,4	
ИМТ, кг/м ²	25,0±0,8	25,7±0,8	24,8±0,8	26,1±1,0	
Длительность постменопаузы, годы	—	—	7,8±0,9	7,9±0,9	
Длительность приема преднизолона, годы	—	9,3±0,8	—	9,4±0,8	
Кумулятивная доза преднизолона, г	—	15,2±1,5	—	14,9±1,3	
МПК поясничного отдела позвоночника	г/см ²	1,001±0,024	0,970±0,020	0,862±0,022	0,837±0,024
	T	-0,419±0,215	-0,691±0,177	-1,681±0,202	-1,926±0,217
	Z	0,032±0,222	-0,382±0,188	-0,460±0,196	-0,954±0,201
МПК шейки бедра	г/см ²	0,836±0,022	0,806±0,019	0,745±0,020	0,756±0,016
	T	-0,566±0,215	-0,840±0,184	-1,498±0,196	-1,333±0,172
	Z	0,140±0,220	-0,291±0,188	-0,062±0,174	-0,194±0,788
МПК зоны Варда	г/см ²	0,677±0,025	0,648±0,019	0,563±0,024	0,545±0,019
	T	-1,058±0,214	-1,323±0,173	-2,119±0,216	-2,287±0,175
	Z	0,216±0,231	-0,219±0,173	0,068±0,190	-0,384±0,167

Примечание: M - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего.
ИМТ – индекс массы тела

Частота остеопороза у женщин в постменопаузе при кажущемся превалировании в группе пациенток, получавших стероиды, достоверно не отличалась между III и IV группами (табл.2).

Особое внимание привлекла редкая, но несомненно важная возможность развития выраженной остеопении у отдельных женщин репродуктивного возраста. Естествен-

21 года) нелеченой гипергаммаглобулинемией ($R=0.49$, $t=2.74$, $p=0.012$) и интерстициальным поражением почек с развитием тубулярного ацидоза ($R=0.46$, $t=3.92$, $p=0.011$). У 39-летней больной I группы с рецидивирующей гипергаммаглобулинемической пурпурой и поражением почек отмечалось развитие гипокалиемических кризов. При рентгенологическом исследовании у нее выявлялись призна-

ки, характерные для асептического некроза головок бедренных костей, при умеренном увеличении рентгенопрозрачности костной ткани позвонков в грудном и верхнепоясничном отделах, а при денситометрии – признаки остеопороза в проксимальном отделе бедра ($T=-2,53$ SD) и остеопении - в остальных отделах скелета. Очевидно, в данном случае диагноз остеопороза условен, т.к. не дает представления о структурных изменениях кости, а лишь отражает степень снижения МПКТ, выявленной при денситометрическом исследовании.

Таблица 2.

Частота развития остеопороза и остеопении в группах пациенток с болезнью Шегрена

Область исследования	Состояние МПК по T-индексу	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=30)		IV группа (n=30)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
		Поясничный отд.	Норма	20	66,7	19	63,3	7	23,3
	Остеопения	10	33,3	10	33,3	16	53,3	12	40,0
	Остеопороз	—	—	1	3,3	7	23,3	12	40,0
Шейка бедра	Норма	19	63,3	16	53,3	10	33,3	8	26,7
	Остеопения	10	33,3	14	46,7	15	50,0	18	60,0
	Остеопороз	1	3,3	—	—	5	16,7	4	13,3
Область Варда	Норма	14	46,7	10	33,3	5	16,7	3	10,0
	Остеопения	12	40,0	17	56,7	15	50,0	15	50,0
	Остеопороз	4	13,3	3	10	10	33,3	12	40,0

ное желание связать развитие остеопороза в поясничном отделе позвоночника ($T=-2,74$ SD) с приемом преднизолона у 38-летней пациентки II группы не оправдалось: около половины обследованных этой же группы принимали стероиды дольше и, как следствие, у них была выше кумуля-

ком исследовании.

Сравнение показателей у больных БШ и базой данных, разработанной на Европейской и Американской популяциях для аппарата "Hologic" [30], позволило выявить значительное снижение МПКТ поясничного отдела позво-

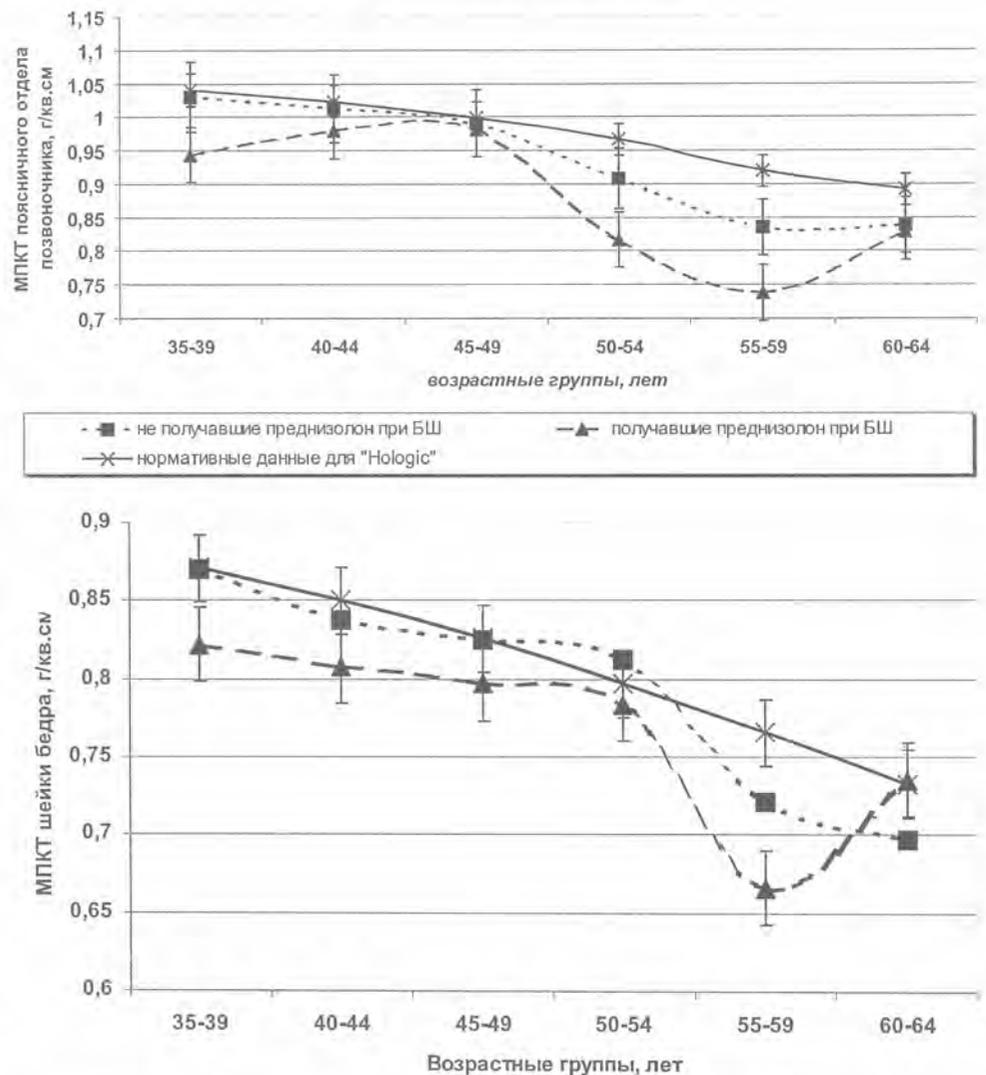
ночника у больных 50-59 лет и шейки бедра у больных 55-59 лет, более выраженное у длительно получавших преднизолон (рис.). Сопоставление частоты остеопороза у больных БШ в возрасте 50 лет и старше с базовыми данными популяционного исследования в России [10] дало схожие результаты: достоверно чаще при длительном лечении глюкокортикоидами остеопороз выявлялся в поясничном отделе позвоночника у больных 50-59 лет, в шейке бедра - в группе 55-59 лет. Заслуживает внимания тот факт, что у больных, составивших группу 55-59 лет, начало приема преднизолона либо совпадало по времени с наступлением менопаузы, либо было отсрочено в среднем на 1-2 года от ее развития; в группе 50-54-летних пациенток менопауза развивалась на фоне уже проводимого лечения гормонами в течение 4-5 лет. В более старшей возрастной группе (60-64 лет) пациентки начинали прием преднизолона спустя 4-6 лет от наступления менопаузы, и показатели в этой группы значимо не отличались от данных контроля. Таким образом, можно выделить перименопаузальный и ранний постменопаузальный периоды как неблагоприятный период для начала терапии преднизолоном в плане развития остеопороза.

Корреляционный анализ влияния менструальной функции на МПКТ при БШ выявил негативную связь между длительностью постменопаузы и значениями МПКТ во всех исследуемых отделах (табл.3). Интересен результат факторного анализа: наибольшее значение имел возраст наступления менопаузы (факторная нагрузка $F=0.89$), далее по значимости следует терапевтический фон при наступлении менопаузы (прием преднизолона или нет, $F=-0.74$), и только на третьем по значимости месте стоит длительность постменопаузального периода ($F=-0.39$). Развитие ранней менопаузы (до 45 лет) у наших больных оказалось связанным с лечением преднизолоном ($R=0.55$, $t=5.06$, $p<10^{-5}$). На фоне приема низких доз преднизолона менопауза наступала достоверно раньше (в возрасте $43,9 \pm 5,1$ лет), по сравнению с не получавшими глюкокортикоидной терапии (в возрасте $48,9 \pm 4,5$ лет, $p=0.0001$). Таким образом, прием малых доз преднизолона в перименопаузальном периоде оказывает опосредованное отрицательное действие на состояние МПКТ и ускоряет наступление менопаузы. Корреляционный анализ обнаружил также негативную связь

между длительностью приема преднизолона и МПКТ, максимально выраженную в поясничном отделе позвоночника ($r=-0.45$, $p<0.05$) у женщин репродуктивного возраста (табл.3). Еще более выраженное негативное влияние на МПКТ поясничного отдела оказывала кумулятивная доза преднизолона ($r=-0.47$ при $p<0.05$).

Необходимо заметить, что выявить связь между показателями воспалительной (СОЭ, СРБ, фибриноген, серомукоид) и иммунологической (ревматоидный и антинукле-

Рис. Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в 5-летних возрастных группах больных БШ в зависимости от использования преднизолона.



арный факторы) активности и МПКТ при БШ не удалось.

Между длительностью БШ и МПКТ была получена слабая негативная корреляция (табл.3).

Что касается антропометрических факторов, то рост не влиял на показатели МПКТ, а вес и в несколько меньшей степени индекс массы тела (ИМТ) положительно коррелировали с показателями МПКТ в проксимальном отделе бедра (табл.3).

Обсуждение.

Полученные данные, касающиеся роли менопаузы в развитии остеопении и остеопороза при БШ, не явились

неожиданностью. Многие авторы отмечают повышенную потерю костной массы с наступлением менопаузы, более отчетливо выраженную у женщин с преждевременной менопаузой (до 45 лет) [7,9, 24].

Использование низких, не превышающих физиологические, доз преднизолона не ведет к значимой потере костной массы [20,28]. Впрочем, не все исследователи безоговорочно разделяют это мнение [15]. Имеются литературные сведения, подчеркивающие важную роль менопаузального статуса при назначении преднизолона [9, 24], что нашло отражение и в нашей работе. Наши результаты сходны с данными ряда авторов [25,26,28], находивших связь между длительностью, кумулятивной дозой глюкокортикоидов и снижением МПКТ в поясничных позвонках, т.е. в структурах, наиболее ярко отражающих состояние губчатой кости.

Выявление остеопороза у женщин репродуктивного возраста заслуживает отдельного внимания. Не исключается смешанный характер изменений костной ткани, обусловленный наличием выраженной остеопении и развитием остеомалиции, связанных с патологией почечных канальцев, наблюдаемой рядом исследователей [10,14,16]. Однако сам факт выявления столь выраженной остеопении у молодых женщин с длительно протекавшей некорректированной гипергаммаглобулинемией, на наш взгляд, демонстрирует пагубность широко принятой тактики невмешательства при БШ до развития угрожающих жизни осложнений [18,29]. Очевидна необходимость медикаментозной терапии не только местных признаков "сухого" синдрома, но и коррекция высокой иммунологической активности на ранних стадиях заболевания с целью предотвращения развития подобных выраженных изменений [17].

Исследуя остеопенический синдром при ревматоидном артрите - заболевании, в основе которого лежат близ-

кие к БШ иммунные механизмы, ряд исследователей находят связь между показателями воспалительной активности, особенно СРБ, и МПКТ [4, 5, 23]. При БШ превалирует изменение показателей иммунологической активности (РФ, АНФ, гипергаммаглобулинемия); повышение уровня таких маркеров воспаления, как СРБ, не характерно, что объясняет отсутствие связи между его концентрацией и состоя-

Таблица 3.
Корреляция между значениями МПКТ и различными показателями при болезни Шегрена.

Показатель	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Зона Варда	
	г	р	г	р	г	р
Возраст	-0,43	0,000	-0,37	0,000	-0,41	0,000
Вес	0,18	>0,05	0,42	0,000	0,29	0,001
Рост	0,19	>0,05	0,20	>0,05	0,12	>0,05
ИМТ	0,09	>0,05	0,33	0,000	0,24	0,008
Длительность БШ	-0,27	0,003	-0,19	0,037	-0,25	0,007
Длительность менопаузы	-0,52	0,000	-0,43	0,000	-0,50	0,000
Длительность приема преднизолона*	-0,45	0,042	-0,18	>0,05	-0,38	0,040
Кумулятивная доза преднизолона*	-0,47	0,030	-0,25	>0,05	-0,41	0,024

Примечание: * - значения даны для больных с сохраненным менструальным циклом, в постменопаузе все коэффициенты незначимы (p>0,05).

нием костной ткани у наших больных и заставляет искать другие патогенетические механизмы развития остеопороза при БШ.

Заключение.

Наибольшее влияние на частоту развития остеопороза при БШ оказывает состояние менструальной функции. Существенную роль играет более ранний возраст наступления менопаузы; длительность постменопаузы имеет меньшее значение.

Начало терапии низкими дозами преднизолона в перименопаузе ускоряет наступление менопаузы у больных БШ и отрицательно сказывается на состоянии МПКТ, увеличивая частоту развития остеопороза в постменопаузальном периоде.

Развитие остеопороза при БШ у женщин репродуктивного возраста ассоциируется с длительной нелеченой гипергаммаглобулинемией, поражением почечного канальцевого аппарата и может рассматриваться как проявление заболевания.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шегрена. Ревматические болезни. Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. М., Медицина, 1997, 196-210.
2. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. М., Медицина, 2001, 112-132.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов. Клиническая ревматология, 1996, 3, 2-11.
4. Насонов Е.Л., Гукасян Д.А., Насонова М.Б. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные. Остеопороз и остеопатии, 2000, 2, 4-7.
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., "Стин", 1997, 48-61.
6. Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Бухман А.И. и др. Минеральная плотность костной ткани при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме. Остеопороз и остеопатии, 2000, 2, 12-17.
7. Сметник В.П. Системные изменения у женщины в климактерии. РМЖ, 2001, 9 (9), 354-358.
8. Спиртус Т.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке лиц 50 лет и старше по количественной оценке минеральной плотности костной ткани. Дис. канд. мед. наук. М., 1997, 73-83.
9. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М., "Медицина", 1995, 32-40.
10. Aasarod K., Haga H.-J., Berg K.J. et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. Q. J. Med., 2000, 93, 297-304.
11. Amft N., Bowman S.J., Curnow J. et al. Chemokine and chemokine receptor expression determines the pattern of inflammatory cell infiltrates in Sjögren's syndrome. Rheumatol., 2001, 40, 118-120.
12. Aijan R.A., Macintosh R.S., Waterman E.A. et al. Analysis T-cell receptor Va repertoire and cytokine gene expression in Sjögren's syndrome. Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 179-185.
13. Cuello C., Palladinetti P., Telda N. et al. Chemokine expression and leucocyte infiltration in Sjögren's syndrome. Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 779-783.

14. Cluinie G.P.R., Fox P.E., Stamp T.C.B. Four cases of acquired hypophosphataemic osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatol.*, 2000, 39, 1415-1421.
15. Deodhar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br.J.Rheumatol.*, 1996, 35, 309-322.
16. Devidson B.K.S., Haslock I. Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis masquerading as primary biliary cirrosis. *Rheumatol.*, 2000, 39, 1428-1429.
17. Fox R.I. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2000, 9, 2007-2016.
18. Fox R.I. Vth International Symposium on Sjögren's syndrome. Clinical aspects and therapy. *Clin. Rheumatol.*, 1995, 14, suppl.1, 17-19.
19. Hulkkonen J., Pertovaara M., Antonen J. et al. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatol.*, 2001, 40, 656-661.
20. Laan R.F.J.M., Jansen T.L.Th.A., van Riel P.L.C.M. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 1999, 38, 6-12.
21. Matsumura R., Umemiya K., Goto T. et al. Glandular and extraglandular expression of costimulatory molecules in patients with Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60(May), 473-482.
22. Mivawaki S., Nishivama S., Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern. Med.*, 1999, 38(12), 938-943.
23. Oelzner P., Hein G. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Pathogenetic viewpoints and therapeutic possibilities. *Med. Klin.*, 1997 (Oct), 92(10), 607-614.
24. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 292-299.
25. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol.*, 2000, 39, 1383-1389.
26. Tobias J.H. Management of steroid-induced osteoporosis: what is the current state of play? *Rheumatol.*, 1999, 38:198-201.
27. Tomas S., Coll J., Palason X. Soluble interleukin-2 receptor in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Brit. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 194-197.
28. Verthoeven A.C., Boens M. Limited bone loss due corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J.Rheumatol.*, 1997, 24, 1495-1503.
29. Vlachoyiannopoulos P.G., Moutsopoulos H.M. Therapy of Sjögren's syndrome. *Rheumatol.*, in Europe, 1995, 24 (2), 63-65.
30. Wahner H.W., Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. *Dunitz*, 1994, 118-193.
31. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1994, 48.

Abstract.

Objective. To study mineral density of bone tissue (BMD) in female pts with Sjögren's syndrome (SS) depending on menstrual statute and to evaluate the effect on it of long-term (for 5 years and more) therapy by prednisolone in dosage 2.5-5 mg/day on the state of bone tissue.

Material and methods. 120 female pts aged 30-63 were examined by densitometry of low back and femoral neck with «Hologic 1000».

Results. Comparison of obtained results with reference base data enabled to reveal negative effect of prednisolone on bone tissue mineralization, clearly demonstrated at the beginning of glucocorticosteroid therapy in perimenopausa. It was also noted that menopausa began earlier in pts taking prednisolone (at 43.9 ± 5.1 y/o) as compared with untreated ones (at 48.9 ± 4.5 y/o); there were notable effect of the age of menopausa beginning on BMD and lower effect of the duration of postmenopausa. Rare (3.3%) development of osteoporosis in women of reproductive age associated with long-term non-correctable hypergammaglobulinemia and damage of renal tubular apparatus.

Key words: Sjögren's disease, bone mineral density, osteopenia.

Поступила 24.01.02

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала "Научно-практическая ревматология" в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>