

Б.І. Сіменач
О.П. Бабуркіна

Державна установа
«Інститут патології хребта
та суглобів ім. М.І. Ситенка
НАМН України»

Ключові слова: захворювання суглобів, зумовлені спадковою схильністю, критеріальний синтез, причинність.

ПРИЧИННІСТЬ ТА ЇЇ РОЛЬ У ГЕНЕЗИСІ РУЙНУВАННЯ СУГЛОБІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ, ЗУМОВЛЕНИХ СПАДКОВОЮ СХИЛЬНІСТЮ (НА МОДЕЛІ КОЛІННОГО СУГЛОБА)

На підставі власних численних досліджень захворювань суглобів, зумовлених спадковою схильністю (ЗСЗСС), на моделі колінного суглоба з використання власної пошукової системи автори розкривають суть генезису (виникнення та розвитку) цієї групи захворювань на основі критерію «причинні фактори руйнування». Відповідно до наведеної концепції автори розглядають шість причинних факторів: етіологічні, патогенетичні з діленням їх на біомеханічні й реактивні, асиметричність ураження парних суглобів, ятрогенні, зовнішньосередовищні.

ВСТУП

За останні 30 років у ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України» проведено різноаспектні емпіричні й теоретичні дослідження в ділянці генетичної синдромології на моделі захворювань суглобів, зумовлених спадковою схильністю (ЗСЗСС). У результаті побудовані власна методологія та пошукова система дослідження [7, 9]. На їх основі розкрита нова концепція: нова теорія ЗСЗСС і методологія в аспекті прикладної реалізації [8, 13, 17, 20].

Дослідження побудоване за принципом критеріального синтезу [21], причинний фактор руйнування прийнятий як визначальний.

Під причинністю (каузальністю) розуміємо сукупність факторів, які зумовлюють виникнення й розвиток того чи іншого явища, у нашому випадку — причини прискорення зношування й руйнування тканин суглоба.

Мета проведеного нами дослідження — розкриття суті різних причинних факторів руйнування тканин суглоба в їхніх інтегративних взаємозв'язках в умовах ЗСЗСС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На теоретичному рівні застосовані методології концептуального моделювання й системного підходу. Це концептуально синтетичне дослідження, яке, відповідно, завершується побудовою нової концепції [1, 8].

Результати багаторічних досліджень ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України» щодо проблем ЗСЗСС — клінічний емпіричний базис проведеного нами дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Опис причинних факторів руйнування

Відповідно до нашої методології процесу пізнання і концептуальної моделі «суглоб» [6, 9] виділяємо 5 видів причинних факторів руйнування (далі — при-

чинні фактори), які розглядаються у взаємозв'язку та взаємодії (рис. 1).

1.1. Етіологічні причинні фактори руйнування

Зазначені фактори є безпосередньо генетично детермінованими вродженими аномаліями будови суглоба, чи структурними причинними факторами.

До аномалій будови, які є першопричинними факторами ЗСЗСС, відносимо аплазію, гіпоплазію, гіперплазію, параплазію, фрагментацію, порушення тропізму елементів суглоба.

Наприклад, гіпоплазія медіального виростка великогомілкової кістки, аплазія надколінка тощо [15].

Етіологічні фактори мають істотні особливості, а саме:

1. Парність уражень обох (парних) суглобів [18] з біологічною симетричністю.

2. Їх нерізка вираженість. Дотепер такі зміни досить часто розглядаються як «варіанти норми», які не впливають на функцію суглоба. Однак О.О. Корж і Б.І. Сіменач [6] ще у 1987 р. довели, що «варіанти норми» є генетично детермінованими й істотно впливають на механічні функції та реактивні процеси з несприятливим кінцевим результатом. Вони становлять собою вроджені аномалії форми, при відсутності будь-якої тканинної патології [9].

3. Аномалії будови еволюціонують відповідно до росту організму до 16–17 років, надалі залишаються стабільними й діють протягом усього життя.

4. Аномалії будови провокують виникнення різних патологічних процесів у суглобі, таких як, з одного боку — деформації та вивихи, з іншого — перехід нормальних процесів регенерації на патологічну стадію з дистрофічними змінами [2, 10].

5. Аномалії будови мають високу макроструктурну поліморфність.

На рис. 2 наведено особливості локалізації різних диспластичних аномалій, зумовлених спадковою схильністю. Можна попередньо припустити, що розглянуті нами явища є нічим іншим як особ-

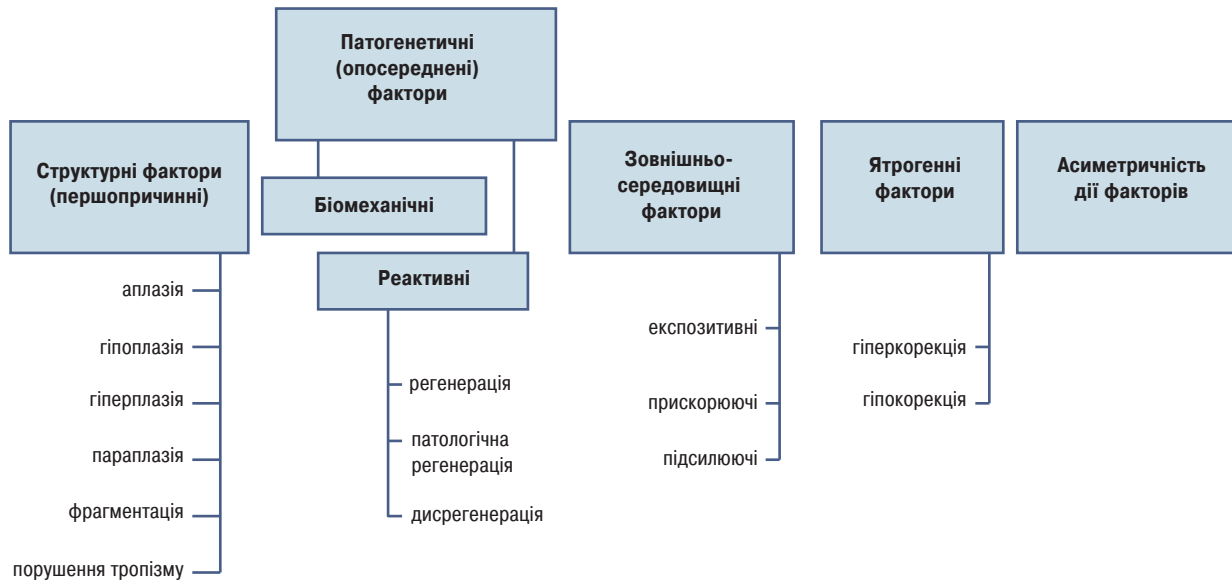


Рис. 1. Причинні фактори генезису спадковосхильних захворювань

ливою формою спадково схильної дисплазії епіфізів, що вражає парні суглоби й обмежується однією парою суглобів. Іншою особливістю аномалій є невеликі ділянки поразки епіфізів. Ці зміни супроводжуються зміною контакту артикулюючих поверхонь кісток, із відхиленням силових відносин у суглобі.

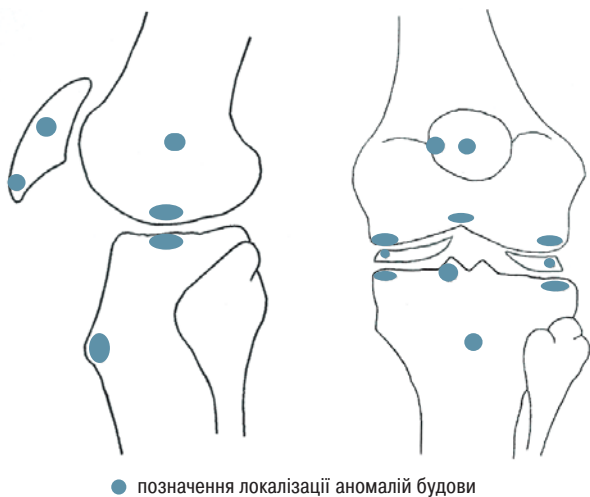


Рис. 2. Локалізація аномалій будови колінного суглоба

Таким чином, внаслідок дії описуваних аномалій формуються дві ситуації: ситуація силових відхилень, що приводить до формування деформації, ситуація посиленого зношування — руйнування суглобових поверхонь артикулюючих кісток у критичних зонах, із виходом реактивних процесів на стадію патологічної регуляції — дисрегенератії [13, 19]. Сукупність цих двох ситуацій становить основу формування наступного етапу перебігу ЗСЗСС.

1.2. Патогенетичні опосередковані (консеквентні) причинні фактори

За критерієм «біологічні особливості процесів» виділяємо дві групи патогенетичних причинних факторів:

1. Біомеханічні, при яких дії сил приводять до деформацій у різних площинах, вивихів і механічних руйнувань суглоба [2]. Фактор руйнування, зумов-

лений порушенням навантаження. Перш за все це руйнування суглобового хряща різної локалізації у критичних ділянках перевантаження суглоба, це різні види хондромалізії надколінка й суглобових виростків кісток, що зчленовуються, колінного суглоба.

2. Реактивний процес як причинний фактор. Особливо важливе значення в характеристиці й оцінці ЗСЗСС має реакція організму на руйнування як онто-філогенетичний закріплений запально-дистрофічний процес, що в умовах руйнування розвивається автоматично й стереотипно. Виділяють три стадії реактивного процесу: артрит, артрозо-артрит і артроз. Артрозу присвячені численні дослідження, в тому числі проведені в ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України» [6, 10, 11, 13, 19]. Артроз, первинно-причинним фактором якого є вроджені аномалії будови суглоба, названий артрозуючою (артрозивною) деформацією, за аналогією з терміном «деформуючий (деформівний) артроз». Цей захисно-приспосувальний процес у клініці може проявлятися під різними діагнозами: хронічний синовіт, артроз, що деформує, диспластичний артроз та ін. Цей процес нами розглядається в його зв'язках з аномаліями будови й руйнуваннями різних ступенів.

Проте слід враховувати, що реактивні процеси властиві обом групам синдромів — етіологічним і патогенетичним, є ізоморфними й тому клінічно не відрізняються. Отже, за характером перебігу реактивного процесу відрізнити вид синдрому неможливо.

З патофізіологічної позиції розрізняємо три ступені регенерації: регенерація (адаптація), патологічна регенерація, дисрегенератія. Останньому відповідає клінічне визначення «артроз» [10, 13].

Біомеханічний і реактивний процеси розглядаємо у тісному взаємозв'язку й взаємозумовленості. Якщо для біомеханічних факторів типовим видом руйнування є механічне ушкодження (компресія, distraкція, фрикція), то типовим руйнуванням

для реактивних процесів є альтерація, дистрофія, некроз.

1.3. Зовнішньосередовищний фактор

Зовнішньосередовищний фактор розглядаємо як істотно важливий, але не першопричинний, у генезисі ЗСЗСС [9]. Його дія є експозитивною, тобто посилює та прискорює перебіг захворювання, проте у певних ситуаціях можна розглядати дію цього фактора як причинного.

Наприклад. Перелом надколінка в умовах його форсованого вивиху.

Як експозитивні зовнішньосередовищні фактори діють постійно, на всіх етапах розвитку ЗСЗСС.

1.4. Асиметричність дії факторів руйнування

Як свідчать результати проведених нами досліджень, особливе значення в розвитку диспластичної патології в умовах парності уражень має асиметричність динаміки диспластичних синдромів у просторових і часових параметрах. Так, в умовах симетричних аномалій будови феморо-пателлярних зчленувань через несиметричність дії механічних факторів зовнішнього середовища нерівновага навантаження надколінка (вивих) реалізується у різних вікових категоріях.

Ураження суглобів є парним, але далеко не однаковим, однотипним або симетричним у парних суглобах [18]. Стихійна експозитивна дія механічних факторів внутрішнього й зовнішнього середовища системи «суглоб» зумовлює формування різних причинних факторів руйнувань, різний перебіг реактивних процесів при однотипних аномаліях розвитку. При такій ситуації у процесі обстеження необхідно враховувати особливості парних структурних аномалій; особливості порушення навантаження, що склалися в парних суглобах при різних патогенетичних ситуаціях, особливості процесів руйнування та результатів руйнування тканин суглобів, особливості перебігу реактивних процесів у парних суглобах.

Таким чином, асиметричність так чи інакше впливає на зазначені процеси й зумовлює їхній перебіг. Ті самі структурні зміни в парних суглобах можуть реалізуватися по-різному: в одному випадку із превалюванням деформації, в іншому — із превалюванням руйнування та реактивних змін.

1.5. Ятрогенні фактори

Ятрогенні фактори виникають як результат свідомої чи несвідомої дії хірурга, спрямованої на корекцію структурних аномалій силових деформацій суглоба.

Можна виділити три види ятрогенних причинних факторів:

- нормокорекція, при якій створюється ситуація, наближена до нормальної;
- гіпокорекція, після якої зостається залишкова силова деформація;
- гіперкорекція, при якій свідомо проводиться корекція того чи іншого ступеня зі зворотним знаком.

Як свідчать результати наших спостережень, останні дві ситуації є ненормальним явищем і можуть привести до певного тимчасового поліпшен-

ня стану хворого. Силовий дисбаланс залишається причиною руйнування й, відповідно, запально-дистрофічного процесу із млявим перебігом.

Прикладом ятрогенних деформацій може бути гіперкорекція варусної деформації з утворенням вальгусного кута $\geq 8^\circ$; перетворення вальгусного кута зв'язки надколінка у варусний зі збільшенням нестабільності надколінка.

При варусній деформації видалення меніска підсилює варусну деформацію (ятрогенний фактор). Ушкодження меніска у такій ситуації помилково розглядається як травматична патологія, при цьому до уваги не береться роль фактора дисбалансу сил [3, 4].

2. Формування синдромів в умовах причинної мультифакторіальності

На підставі вищенаведеного можна констатувати, що у разі ЗСЗСС ми маємо справу далеко не з одним причинним фактором. У процесі розвитку має місце формування та взаємодія різних комплексів причинних факторів з їхнім різним сполученням. Так, поряд із визначальним диспластичним етіологічним причинним фактором (тобто який визначає причину синдрому) відзначаються й інші патогенетичні причинні фактори.

Прикладом формування патогенетичного синдрому може бути гіпоплазія медіального виростка великогомілкової кістки (як етіологічний причинний фактор), що приводить до зсуву механічної осі суглоба назовні зі зміною контактів кісток, що зчленовуються, із формуванням варусної деформації (патогенетичний фактор). Так, в ділянці внутрішньої пари виростків формуються компресійні сили з руйнуванням внутрішнього меніска (патогенетичний фактор). У свою чергу, із зовнішнього боку формуються тракційні сили, що приводять до розтягання — розривів відповідних зв'язок (патогенетичний фактор). Варусна деформація при незнанні закономірностей ЗСЗСС нерідко помилково розглядається як деформівний, ідіопатичний артроз, не пов'язаний із дисплазією.

Відповідно у кожному конкретному випадку спадково схильного синдрому (захворювання) виникають різні сполучення клінічних причинних факторів, які потребують усвідомлення та інтерпретації. На цій підставі має будуватися діагностика (виділення та опис диспластичних синдромів) та їх лікувальна тактика (корекція). Недооцінка кожного з цих факторів при радикальному лікуванні основного диспластичного синдрому, зумовленого спадковою схильністю, призведе до небажаних результатів, перш за все — до розвитку артрозуючої деформації чи диспластичного артрозу.

Цікавим прикладом інтеграції різних процесів, зумовлених спадковою схильністю, може бути ситуація «асиметричного епіфіза» як наслідка порушення тропізму. У таких випадках аномалія виростка зумовлює дисбаланс навантаження сухожилків і зв'язок із руйнуванням апофіза і відповідної реакції — апофізотендопатії диспластичного генезу [5].

Таким чином, в умовах ЗСЗСС внаслідок дії безлічі причинних факторів у різних сполученнях у про-

сторовому і у часовому параметрах створюється складна діагностична ситуація. У кожному конкретному випадку виникає необхідність розкриття суті всіх причинних факторів у їх інтеграційних кількісних і якісних відносинах [8, 16]. У кожному разі існує своя причина, яка потребує розкриття. Недооцінка будь-якого з цих факторів може негативно вплинути на особливості діагностичного процесу і його ефективність.

ВИСНОВКИ

На підставі власних численних досліджень ЗСЗСС на моделі колінного суглоба з використанням власної пошукової системи ми розкрили суть генезису (виникнення й розвитку) цієї групи захворювань на основі критерію «причинні фактори руйнування».

Відповідно розглядаємо 6 причинних факторів: етіологічні, патогенетичні з поділом їх на біомеханічні й реактивні, асиметричність уражень парних суглобів, ятрогенні, зовнішньосередовищні.

Різні поєднання наведених факторів призводять до певної послідовності появи й розвитку патологічних процесів і «зміни лідера».

Таким чином, ЗСЗСС — це різні сполучення різних синдромів у їх різних взаємозв'язках. Лише врахування усіх етіологічних, патогенетичних та інших причинних факторів та їх взаємозв'язків може забезпечити коректність побудови діагностичної та лікувальної тактики.

Наші результати дослідження причинності виникнення ЗСЗСС корелюють з результатами інших досліджень із використанням критеріального синтезу, таких як: «фундаментальність» [17], «структурність» [12], «парність» [18], «реактивність» [10], «клінічна мультиформність» [14] захворювань суглобів, зумовлених спадковою схильністю. Цим підтверджується коректність і несуперечність наших суджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Бабуркіна Е.П.** (2005) Методология как способ научной деятельности на примере «менискогенного синдрома, обусловленного наследственной предрасположенностью» (регулятивы лечебной тактики). Медицина, 1(11): 7–13.
2. **Бабуркіна Е.П., Лурье З.Я.** (2007) Биомеханические аспекты нагружения менисков коленного сустава (на основе математической модели). Медицина, 2(17): 49–54.
3. **Бабуркіна Е.П.** (2010) Ошибки лечебно-диагностической тактики при сочетании патологии менисков и фронтальных деформаций на уровне коленного сустава. Зб. наук. праць ХУ З'їзду ортопедів-травматологів України, 16–18 вересня 2010 р., Дніпропетровськ, с. 401.
4. **Бабуркіна О.П., Сіменач Б.І., Пустовойт Б.А.** (2009) Щодо пошкоджень менисків в умовах фронтальних деформаций на рівні колінного суглоба, Галиць. лікар. вісн., 3: 10–13.
5. **Зеленецкий И.Б., Сіменач Б.И., Михайлов С.Р.** (1989) Синдром апофизотендопатии бугристости большеберцовой кости диспластического генеза. Ортопедия, травматология и протезирование. 9: 41–46.
6. **Корж А.А., Сіменач Б.И., Мителева З.М.** (1987) Дисплазия сустава — диспластический артроз (концептуальна модель етіології і патогенеза). Ортопедия, травматология и протезирование. 6: 1–7.
7. **Корж А.А., Сіменач Б.И.** (2006) Теоретико-методологическое обоснование концепции «Ортопедическая артрология» как самостоятельного раздела ортопедии. Журн. АМН України., 11(4): 727–736.

8. **Корж О.О., Сіменач Б.И.** (2003) Интеграция — базисна методология, інфраструктура наукової діяльності (на моделі ортопедичної науки). Ортопедия, травматология и протезирование. 3: 6–11.
9. **Сіменач Б.** (1998) Спадково схильні захворювання суглобів, теоретико-методологічне обґрунтування (на моделі колінного суглоба). Основа, Харків, 229 с.
10. **Сіменач Б., Снісаренко П., Бабуркіна О.** (2004) Артроз як теоретико- методологічна проблема: авторська версія. Крокус, Харків, 120 с.
11. **Сіменач Б.И., Михайлов С.Р., Пустовойт Б.А. и др.** (1995) Фактор нагружения сустава» и его роль в теоретизации ортопедической науки. Ортопедия, травматология и протезирование, 3: 3–10.
12. **Сіменач Б.И.** (1998) Наследственно предрасположенные заболевания суставов: теоретико-методологическое обоснование (на модели коленного сустава). Наследственные заболевания скелета. Москва, 120–121 с.
13. **Сіменач Б.И., Бабуркіна О.П., Снісаренко П.И.** (2003) Артроз з позиції теорії причинності. Ортопедия, травматология и протезирование. 1: 135–141.
14. **Сіменач Б., Снісаренко П., Бабуркіна О. та ін.** (2005) Мультифакторіальність як пошуковий критерій (на моделі захворювань суглобів та хребта, зумовлених спадковою схильністю). Ортопедия, травматология и протезирование, 2: 110–114.
15. **Сіменач Б., Снісаренко П., Бабуркіна О. та ін.** (2005) Причинні фактори постійної дії та їх роль в генезисі ортопедичних захворювань (на моделі захворювань суглобів, зумовлених спадковою схильністю). Ортопедия, травматология и протезирование, 3: 99–104.
16. **Сіменач Б.И., Бабуркіна О.П.** (2005) Деякі особливості побудови теорії інтеграційної ортопедичної науки. Вісн. морської медицини, 3: 294–297.
17. **Сіменач Б.И., Шишка І.В.** (2007) Фундаментальність в медицині (на моделі ортопедичної артрології). Запорож. мед. журн., 1: 134–139.
18. **Сіменач Б., Бабуркіна О.** (2008) Парність уражень як критерій оцінки диспластичних зумовлених спадковою схильністю синдромів (на моделі колінного суглоба). Медицина, 4: 17–21.
19. **Сіменач Б.И.** (2009) Артроз як облігатний процес — нова парадигма Укр. ревматол. журн., 1(35): 17–22.
20. **Сіменач Б.И., Бабуркіна О.П.** (2009) Зумовлені спадковою схильністю захворювання суглобів. Побудова їх пізнавальної тактики (на моделі колінного суглоба). Ортопедия, травматология и протезирование, 1: 109.
21. **Сіменач Б.И., Бабуркіна О.П.** (2009) Критеріальний синтез та його роль в теоретизації медичної науки (на моделі менискогенного синдрому, обумовленого спадковою схильністю). Медицина, 4: 5–12.

ПРИЧИННОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ГЕНЕЗИСЕ РАЗРУШЕНИЯ СУСТАВОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ (НА МОДЕЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА)

Б.И. Сименач, Е.П. Бабуркіна

Резюме. На основании собственных многочисленных исследований заболеваний суставов, обусловленных наследственной предрасположенностью (ЗСОНП), на модели коленного сустава с использованием собственной поисковой системы авторы раскрывают суть генезиса (возникновения и развития) данной группы заболеваний на основе критерия «причинные факторы разрушения». В соответствии с приведенной концепцией авторами рассматриваются шесть причинных факторов: этиологические, патогенетические с делением их на био-

механические и реактивные, асимметричность поражения парных суставов, ятрогенные, внешнесредовые.

Ключевые слова: заболевания суставов, обусловленные наследственной предрасположенностью, критериальный синтез, причинность.

CAUSALITY AND ITS ROLE IN GENESIS OF DESTRUCTION OF JOINTS OF CONDITIONED BY THE INHERITED PREDISPOSITION (ON THE MODEL OF KNEE-JOINT)

B. Simenach, E. Baburkina

Summary. *On the basis of own numerous researches of joints diseases conditioned by the inherited predisposition on the model of knee-joint*

with the use of the own searching system authors expose essence of genesis (origin and development) of this group of diseases on the basis of criterion «causal factors of destruction». According to the resulted conception authors examined six causal factors: etiologic, nosotropic with the division them on biomechanics and reactive, asymmetrical injury of pair joints, iatrogenic, environmental.

Key words: diseases of joints conditioned by the inherited predisposition, criterion synthesis, causality.

Адреса для листування:

Сіменач Богдан Ілліч
61024, Харків, вул. Пушкінська, 80
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ингибиторы протонной помпы значительно повышают риск возникновения переломов

Подготовлено В.Г. Безшейко

Ингибиторы протонной помпы значительно повышают риск возникновения переломов. Ранее уже неоднократно сообщалось о взаимосвязи между применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и повышенным риском возникновения переломов. В частности, в системном обзоре, проведенном доктором фармации Еном Тингом Лау (Yuen Ting Lau) и доктором медицины Назией Ахмед (Nasiya Ahmed), показано, что применение препаратов этой группы повышает риск переломов на 40–60%. Этот эффект ученые связывали со способностью ИПП уменьшать абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и снижать минеральную плотность костной ткани (Lau Y.T., Ahmed N.N., 2012).

Целью нового проспективного когортного исследования, опубликованного в «British Medical Journal», было изучение взаимосвязи между повышенным риском переломов при применении ИПП и образом жизни. В этой научной работе группа ученых из США во главе с доктором Хамедом Калили (Hamed Khalili) обследовали 79 899 женщин в постменопаузальный период, из которых 18,9% регулярно принимали ИПП. Длительность наблюдения составила 565 786 человеко-лет, на протяжении которых ученые внимательно следили за здоровьем пациентов и регистрировали все случаи переломов бедренной кости.

Результаты исследования показали, что среди женщин, применявших ИПП, абсолютный риск переломов бедренной кости составил 2,02 события на 1000 человеко-лет, а среди остальных обследуемых — 1,51 на 1000 человеко-лет. В сравнении с лицами, не принимавшими ИПП, относительный риск перелом бедренной кости при использовании препаратов этой группы был

повышен на 35% (относительный риск (ОР) 1,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–1,62).

Это соотношение оставалось на прежнем уровне после стандартизации по индексу массы тела (ОР 1,45; 95% ДИ 1,21–1,73) или дополнительному приему кальция (ОР 1,35; 95% ДИ 1,12–1,62). Стандартизация по остальным факторам риска (физическая активность и наличие остеопороза в анамнезе) также не оказала существенного влияния на полученные результаты (ОР 1,37; 95% ДИ 1,14–1,64). Однако ученые выявили, что среди курящих женщин, принимающих ИПП, риск переломов в сравнении с контролем составил 1,51 (95% ДИ 1,20–1,91). С другой стороны, среди некурящих женщин этот показатель находился на уровне 1,06 (95% ДИ 0,77–1,46).

Длительность приема ИПП тесно коррелировала с риском развития переломов. Среди женщин, принимавших ИПП на протяжении 2; 4 и ≥6 лет, риск переломов в сравнении с остальными обследуемыми был повышен на 36; 42 и 55% соответственно.

Также ученые отметили, что у женщин, прекративших применение препаратов этой группы, риск переломов плавно возвращался на прежний уровень на протяжении последующих 2 лет.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что риск развития переломов при применении ИПП значительно повышен среди курящих женщин. Ученые объясняют этот факт синергичным действием никотина и ИПП в отношении уменьшения абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте.

Khalili H., Huang E.S., Jacobson B.C. et al. (2012) Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*, 344: e372.

Lau Y.T., Ahmed N.N. (2012) Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*, 32(1): 67–79.