

КИРИЛЮК
Ирина Николаевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У
ЖЕНЩИН С ГИПЕРЛИПИДЕМИЯМИ**

03.00.13 - физиология
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Владивосток, 2006

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Кочеткова Евгения Анатольевна

Научный консультант: кандидат медицинских наук, профессор
Семисотова Елизавета Филипповна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Антонюк Марина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор
Кропотов Александр Валентинович

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «22» декабря в «10» часов на заседании регионального диссертационного совета КМ 005.008.01 при Институте биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН по адресу: 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17, факс (4232) 310900. Электронный адрес: inmario@primorye.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН

Автореферат разослан «20» ноября 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

В.М. Серков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В последнее время состояние кальциевого обмена рассматривается как один из физиологических факторов, определяющих предрасположенность не только к стимуляции резорбции костной ткани, но и к нарушениям липидного обмена. Соответственно, большой интерес представляют исследования нарушений кальциевого гомеостаза в развитии как остеопенического синдрома, так и атеросклероза, одним из главных модифицируемых независимых факторов риска развития которого являются атерогенные гиперлипидемии. Эти состояния предложено определять как “кальций - дефицитные” (Demer, 2004).

В плане биологии развития данная проблема становится особенно актуальной в период угасания репродуктивной функции у женщин. Выявлено, что в раннем постменопаузальном периоде у женщин снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43% и преждевременной смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (Van der Recke, Hansen et al., 1999).

Установлено, что у женщин с остеопеническим синдромом чаще наблюдается повышение уровня атерогенных липидов, выявляется более тяжелый коронарный атеросклероз, существенно повышен риск инсульта и инфаркта миокарда (Насонов, 2002). Имеются данные, что участвующие в развитии гиперлипидемии окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) потенциально могут стимулировать вызываемую остеокластами (ОК) резорбцию костной ткани и развитие остеопороза (ОП) (Parhami, Garfinkel, 2000).

В числе последних открытий конца XX века - обнаружение рецепторов к липопротеидам низкой плотности, рецепторной теории регуляции липидного обмена и основанной на ней терапии атеросклероза ингибиторами ключевого фермента синтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы - ГМГ-КоА-редуктазы - статинами. Однако статины, которые были созданы как гиполипидемическое средство, эффективно снижающие уровень высокоатерогенных липопротеидов низкой плотности далеко шагнули за пределы своего первоначального предназначения, благодаря открытию у них большого количества плеотропных эффектов, частично или полностью не зависящих от их гиполипидемического действия (Аронов, 2001). Среди многочисленных плеотропных свойств статинов имеются указания на улучшение костного метаболизма, приводящие к снижению риска развития ОП (Van Staa, Wegman, 2000). Однако имеющиеся в литературе данные по этому вопросу не однозначны и порой противоречивы (McClung et al., 2004). В связи с этим изучение влияния статинов на состояние кальций-фосфорного обмена и процессы ремоделирования костной ткани являются актуальными и представляют научный и практический интерес.

Цель исследования состояла в комплексной оценке особенностей процессов ремоделирования костной ткани у женщин с гиперлипидемиями на основе функциональных и биохимических методов исследования, а также изучение влияния статинов на состояние костного метаболизма в процессе коррекции атерогенных гиперлипидемий у женщин с остеопенией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и выраженность изменений функционально-метаболического состояния минеральной плотности костной ткани у женщин с гиперлипидемиями с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также установить возможную взаимосвязь между параметрами липидного обмена и денситометрическими показателями костной плотности
2. Выяснить направленность показателей кальция - фосфорного обмена и маркеров костного метаболизма при гиперлипидемиях у женщин и их возможную взаимосвязь с показателями минеральной плотности костной ткани по результатам рентгеновской абсорбциометрии.
3. Определить характер состояния кальций-регулирующих систем (паратгормона и витамина D₃) у женщин с гиперлипидемиями и их взаимосвязь с показателями минеральной плотности костной ткани.
4. Оценить влияние статинов (симвастатина) на функционально-метаболическое состояние костной ткани в процессе коррекции гиперлипидемий у женщин с остеопенией. Оценить возможность и целесообразность применения статинов в комплексе мероприятий по профилактике развития и прогрессирования остеопенического синдрома у женщин с атерогенными гиперлипидемиями.

Научная новизна исследования.

Впервые установлены различия в состоянии кальций-фосфорного обмена, выраженности процессов костеобразования и костной резорбции в зависимости от типов гиперлипидемий. Установлено отягощающее влияние смешанного типа гиперлипидемий (сочетание повышенного уровня ХС ЛПНП с повышением уровня ХС ЛПОНП и триглицеридов) на степень выраженности метаболических нарушений костной ткани.

Впервые на основе комплексных функциональных биохимических исследований установлены связи между гиперлипидемией, остеопенией, что имеет значение для прогноза темпа потери костной ткани и разработки комплекса профилактических мероприятий.

С помощью использования информативных маркеров костного метаболизма дана сравнительная оценка их изменений у женщин с физиологической менопаузой и гиперлипидемией и без нарушений липидного обмена.

Впервые исследован уровень витамина D₃ у женщин с гиперлипидемиями и его взаимосвязь с показателями минеральной плотности костной ткани по данным двухэнергетической абсорбциометрии.

Получены данные о положительном влиянии симвастатина на процессы костного метаболизма и увеличение минеральной плотности костной ткани в процессе коррекции гиперлипидемий у женщин с остеопенией.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Работа расширяет представления о зависимости состояния минеральной плотности костной ткани и уровнем липидного обмена. Корректность заключений о показателях минеральной плотности костной ткани по данным двухэнергетической абсорбциометрии подтверждена результатами анализа состояния кальций-фосфорного обмена. Установлена зависимость между маркером костного формирования остеокальцином и денситометрическими показателями минеральной костной плотности.

По данным двухэнергетической абсорбциометрии определена частота и выраженность остеопенического синдрома у женщин с гиперлипидемией.

Полученные данные позволяют расширить возможности применения на практике показателей кальций - фосфорного обмена, маркеров костного метаболизма с целью раннего выявления развития остеопенического синдрома при гиперлипидемиях у женщин. Изучение поведения маркеров костного метаболизма дает полную информацию о скорости ремоделирования и направленности костного обмена у женщин с данной патологией, что имеет существенное значение для подбора комплексной патогенетически обоснованной терапии остеопенического синдрома при гиперлипидемии в адекватных дозах и мониторинга эффективности лечения.

Разработаны рекомендации по применению статинов у женщин с гиперлипидемиями и остеопеническим синдромом. Показано, что симвастатин положительно влияет на кальций - фосфорный обмен и костный метаболизм у женщин с гиперлипидемиями. Применение симвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 12 месяцев способствует увеличению минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника, стабилизирует костную плотность в шейке бедренной кости.

Апробация работы проведена на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава» 7 ноября 2006г., проблемной комиссии по морфологии, биохимии, физиологии 13 ноября 2006г. Материалы доложены на XII, XIII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2005, 2006), на I и III региональных конгрессах «Человек и лекарство» (Владивосток, 2004, 2006), Международном конгрессе по остеопорозу (Евпатория, 2006), на научно-практической конференции, посвященной юбилею ВМС УФСБ РФ по Приморскому краю (Владивосток, 2004), краевом терапевтическом обществе.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертации апробированы и внедрены в ФГУ «ДВОМЦ Росздрава», ГКБ № 2, Краевом центре диагностики, профилактики и лечения остеопороза. Рекомендации по применению симвастатина в коррекции липидного обмена, кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у женщин с гиперлипидемиями используются в клинической практике врачей-терапевтов, эндокринологов и гинекологов Приморского края. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), как метод оценки МПКТ впервые внедрен в Приморском крае и в процессе реализации данной работы.

Материалы исследования включены в программу практических занятий и лекционный курс врачей-курсантов, клинических интернов, ординаторов ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе одна публикация в журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего работы 55 отечественных и 91 зарубежных авторов. Объем диссертации составляет 128 страниц машинописного текста, в том числе 8 таблиц и 23 рисунков.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У большинства женщин с гиперлипидемиями по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии определяется остеопенический синдром. Показатели минеральной плотности кости зависят от уровня концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов.

2. При гиперлипидемиях имеет место дисфункция механизмов ремоделирования костной ткани, что иллюстрируется снижением процессов костного синтеза. Эти изменения тесно ассоциируются с нарушениями кальций-фосфорного обмена и секрецией паратгормона и витамина Д₃.

3. Уровень витамина Д₃ у женщин с гиперлипидемиями ниже, чем у женщин с нормальными показателями липидного обмена.

4. Приём симвастатина в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев оказывает положительное влияние на кальций - фосфорный обмен, костный метаболизм и минеральную плотность костной ткани в процессе коррекции гиперлипидемий у женщин с остеопеническим синдромом.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 женщин в возрасте от 40 до 55 лет с гиперлипидемиями в краевом центре остеопороза ГУ «ДВОМЦ Минздрава России» (гл. врач – А.Н. Горшеев). Обязательным для включения в исследование было наличие гиперлипидемии – повышение уровня общего холестерина сыворотки крови более 5,2 ммоль /л. Тип гиперлипидемии определялся согласно классификации Фредриксена (1967г.), утвержденной ВОЗ (1970г.). У 72 (60%) женщин был установлен II Б тип гиперлипидемии (сочетание повышенного уровня ХС ЛПНП с повышением ХС ЛПОНП и триглицеридов). У 48 (40%) женщин был выявлен II А тип гиперлипидемии (повышение уровня ХС ЛПНП без повышения триглицеридов). Заболевания сердечно-сосудистой системы имели место у 62 исследуемых, из них гипертоническая болезнь II стадии – 34 (54,8%), ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия II-III функциональных классов - у 28 (45,2%). Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний установлены у 57 (47,5%) женщин: курение - у 32 (56,1%), ожирение - у 25 (43,9%).

Проводился ретроспективный анализ частоты переломов у пациенток, регистрировались количество и локализация переломов. Так, перелом шейки бедра в анамнезе имели 4 пациентки, лучевой кости в типичном месте - 6 женщин, у 5 – компрессионные переломы позвоночника (Th₁₂, L₂, L₃, L₄).

Болевой синдром (боли в различных частях скелета) оценивался количественно по цифровой (визуально-аналоговой) шкале (ВАШ), когда на отрезке прямой длиной в 10 см и разделенной на 1-сантиметровые отрезки просят пациента отметить силу его боли, приняв за 0 баллов отсутствие боли, 5 баллов - боль средней интенсивности, позволяющая заниматься повседневной деятельностью, и 10 баллов - боль характеризуется как нетерпимая.

До начала обследования женщины не получали антирезорбтивной терапии для профилактики или лечения остеопороза и находились на обычном режиме питания без добавления препаратов кальция в течение всего периода наблюдения.

Принимая во внимание наличие трех и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ведущим из которых была гиперлипидемия, 53 женщинам с остеопенией из числа исследуемых была назначена терапия симвастатином («Симвор» компании «Ранбакси») в дозе 20 мг однократно после приёма пищи на ночь. Курс терапии продолжался 12 месяцев. До начала исследования женщины не получали препараты из группы статинов. Учитывая, что, по данным литературы, среди многочисленных плеотропных эффектов статинов существуют указания на положительное воздействие их на костный метаболизм, мы исследовали влияние этих препаратов не только на липидный спектр, но и на костный обмен. 30 женщинам с аналогичными показателями возраста, клинической характеристикой и параметрами костного обмена, но по различным причинам, отказавшимся от приема статинов, была рекомендована гиполипидемическая диета. Эти пациентки составили группу контроля.

Для определения эффективности лечения проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование женщин в начале назначения гиполипидемической терапии, с последующим контролем липидограммы через 4, 8, 16 недель после начала терапии симвастатином, через 6 и 12 месяцев. МПКТ измеряли исходно и через год приема препарата.

Исходные анализы крови включали определение уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПНОП, а также определения активности ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК). Исходные уровни аминотрансфераз и КФК у всех исследуемых были нормальными. Проводился контроль состояния печени и почек (УЗИ-диагностика).

Исследование минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии денситометром «Prodigy 5» фирмы «Lunar» (США). Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании Т-критерия: в пределах нормы находятся значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD, остеопения – от "-1" до "-2,5" SD, остеопороз – более чем на "-2,5" SD.

Концентрации общего кальция и фосфора в сыворотке крови и определяли с помощью биохимического анализатора «COBAS INTEGRA 400/700/800» компании «HOFFMAN LA ROSHE» (Швейцария) с использованием наборов той же фирмы. Ионизированный кальций в сыворотке крови измеряли на ионселективном анализаторе с использованием коммерческих наборов «Easy Lyte Calcium». Измерение суточной экскреции кальция и фосфора в моче с помощью арсеназы-3 (кальций мочи) и молибдата аммония (фосфор мочи).

Концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования (общей щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина) и маркера костной резорбции (CL) – компонента С-терминального телопептида коллагена I типа, базальную секрецию паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови, активность общей ЩФ, витамин D₃ определяли с помощью электрохемилюминесцентного анализатора «ELECSYS 2010» фирмы «HOFFMAN LA ROSHE» (Швейцария) с использованием тест-наборов той же фирмы.

Для оценки липидного профиля определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); последний рассчитывается по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л. Биохимические показатели липидного спектра сыворотки крови исследовали с помощью анализатора «COBAS INTEGRA 400/700/800» «HOFFMAN LA ROSHE» в лаборатории «Тафи-диагностика».

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Для определения взаимосвязи признаков проводили корреляционный анализ по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r), его ошибки. Статистическая достоверность изменений параметров рассчитывалась использованием парного t-теста Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом наличия параметров липидного спектра и данных инструментального исследования все женщины с гиперлипидемией были разделены на 3 группы: первую группу составили 56 (47%) женщин со II Б типом гиперлипидемий без клинических признаков атеросклероза; вторую группу - 36 (30%) женщин со II А типом гиперлипидемий также без признаков атеросклероза; третью группу - 28 (23%) женщин с гиперлипидемией и клиническими признаками атеросклероза.

Наиболее частой жалобой была боль в различных костях скелета. Выраженные боли (6 - 8 баллов) имели место у 19 (15,8%) обследованных женщин. Анализируя субъективные проявления костной патологии у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом, можно сделать вывод, что наиболее частыми клиническими маркерами остеопенического синдрома при гиперлипидемии были боли в нижних конечностях, поясничном отделе позвоночника и слабость в ногах.

По данным рентгеновской абсорбциометрии выявлена следующая структура остеопенического синдрома у женщин с гиперлипидемией: нормальные показатели МПКТ зарегистрированы у 32 женщин (26,7%), снижение МПКТ до уровня остеопении - у 53 (44,2%), остеопороз – у 35 (29,2%). У 15 (12,5%) отмечается ОП тяжелой степени, из них у 4 зафиксированы переломы шейки бедра, у 5 – компрессионные переломы позвоночника (Th 12, L2, L3) по типу “рыбьих позвонков”, у 6- переломы лучевой кости в типичном месте.

Поскольку остеопоротические изменения развиваются неравномерно в различных отделах скелета, нами проанализированы данные денситометрического исследования поясничных позвонков (Т L2-L4) и шейки бедра (Т пекс). Данные о частоте остеопении и остеопороза в исследуемых участках скелета представлены на рисунке 1.

Средние показатели МПКТ (Т-критерий) в поясничном отделе позвоночника у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом составляют $-1,26 \pm 1,2$ SD, что соответствует остеопении и достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($0,9 \pm 0,15$ SD, $p < 0,05$). У 17 (14,1%) женщин определено снижение МПКТ в этом отделе скелета до степени остеопении и было достоверно ниже контрольных значений ($T = -1,31 \pm 0,12$ SD, $p < 0,01$), лишь у 12 (10%) женщин показатели МПКТ соответствовали остеопорозу (T -критерий = $-2,86 \pm 0,06$ SD, $p < 0,01$).

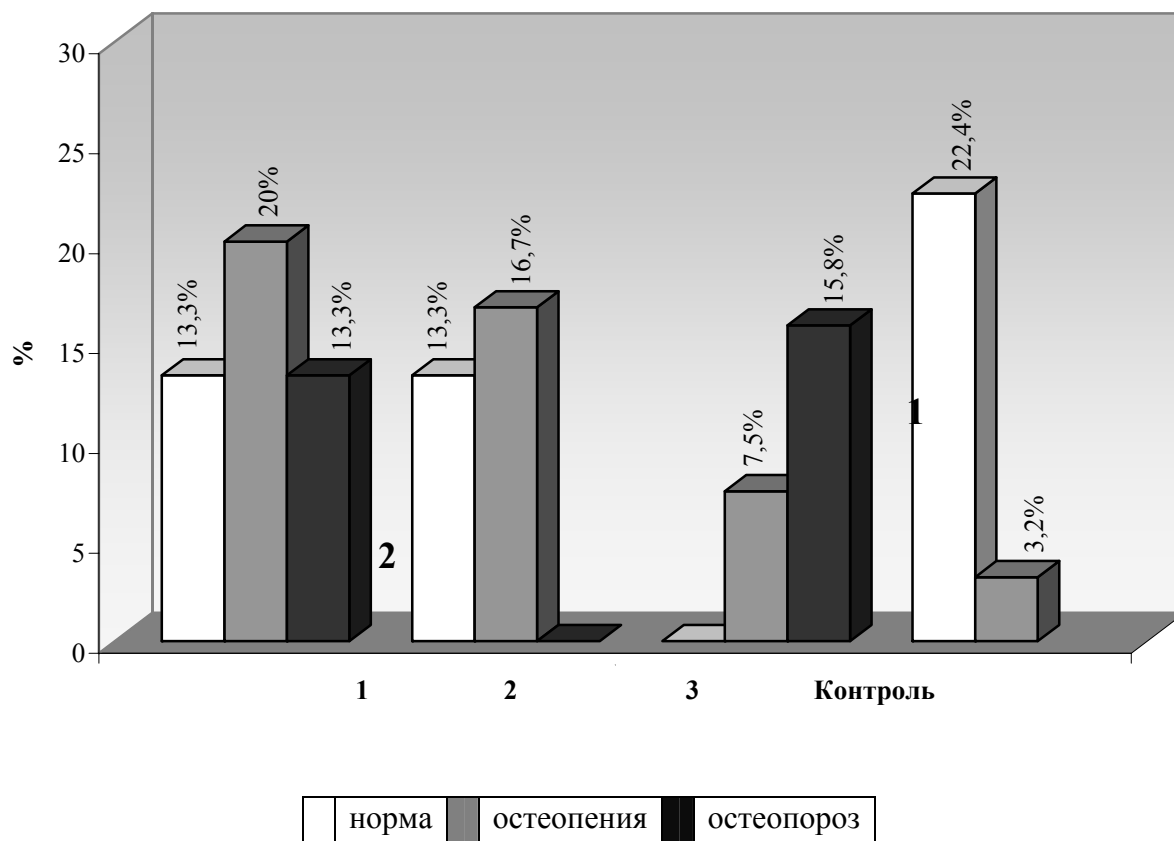


Рис. 1. Структура остеопенического синдрома в зависимости от варианта гиперлипидемии и при атеросклерозе (в %).

T-критерий в шейке бедренной кости (T neck) у обследованных женщин находился в диапазоне от +0,7 до -2,9 SD (в среднем T neck = -1,87±0,12 SD), что было достоверно ниже контрольных значений (1,1±0,1 SD) (p<0,01).

Межгрупповой анализ показателей МПКТ у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом имеет определенные различия (табл. 1).

МПКТ по среднему значению T-критерия наиболее снижена у женщин в 3-й группе с диагностированным атеросклерозом в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению со здоровыми женщинами (p<0,01). Показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника соответствовали остеопении, что также было ниже контрольных значений. Необходимо отметить, что у женщин с атеросклерозом нормальных показателей МПКТ зарегистрировано не было. Промежуточное место занимает группа со II Б типом гиперлипидемии, в которой средние показатели как в поясничном отделе позвоночника (p<0,01), так и в шейке бедра соответствовали остеопении и были ниже контрольных значений (p<0,05).

Менее снижены показатели МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости были во 2 группе женщин с гиперлипидемией II А типа.

Таким образом, результаты денситометрического исследования показывают различия в изменении МПКТ в зависимости от типов гиперлипидемий.

**Межгрупповой анализ минеральной плотности костной ткани
у женщин с различными типами гиперлипидемий и атеросклерозом
(Т-критерий, SD)**

Показатели МПКТ	1 группа n=56 (1)	2 группа n=36 (2)	3 группа n=28 (3)	Контроль n=73 (4)
В целом по группе T total body	-1,06±0,05 p 1-2<0,05 p1-3>0,05	-0,3±0,06 p2-3<0,05 p2-4<0,05	-1,1±0,06 p3-4<0,05	1,02±0, 2 p1-4<0,05
T total hip	-1,26 ±0,1 p1-2<0,05 p1-3<0,05	-1,1±0,13 p2-3<0,05 p2-4<0,05	-1,72±0,12 p3-4<0,05	0,92±0, 12 p1-4<0,05
T L2-L4	-1,2±0,09 p1-2>0,05 p1-3<0,05	-0,2±0,07 p2-3<0,05	-1,69±0,07 p3-4<0,05	0,9±0,1 p1-4<0,05
T neck	-1,82±0,07 p 1-2<0,05 p1-3<0,05	-0,6±0,09 p2-3<0,05	-2,36±0,06 p3-4<0,001	1,1±0,1 p1-4<0,05

Анализ изменений МПКТ в зависимости от параметров липидного профиля показал, что при рассмотрении значений МПКТ в целом по группе пациенток с гиперлипидемиями и атеросклерозом отмечается тенденция к ее уменьшению при увеличении уровня общего ХС и ТГ в сыворотке крови в сравнении с аналогичными параметрами в контрольной группе ($p<0,05$). При этом нами выявлена прямая корреляционная зависимость между МПКТ и индексом массы тела ($r=0,45$; $p<0,05$). Наиболее выраженные изменения МПКТ в сторону остеопенического синдрома выявлены в шейке бедра в зависимости от уровня общего ХС ($r=-0,52$; $p<0,05$) и ТГ ($r=-0,56$; $p<0,05$). В поясничном отделе позвоночника (Т L2 – L4) минеральная костная плотность коррелировала с ИМТ ($r=0,65$; $p<0,01$), общим ХС ($r=-0,57$; $p<0,01$) и ТГ ($r=-0,61$; $p<0,05$). Зафиксирована слабая положительная корреляция между ХС ЛПВП и МПКТ как в поясничном отделе позвоночника ($r=0,33$; $p>0,05$), так и в шейке бедренной кости ($r=0,34$; $p>0,05$). Таким образом, взаимосвязь показателей МПКТ и уровнем липидов в сыворотке крови показывает, что с увеличением и ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП плотность костной ткани уменьшается ($r=-0,64$; $p<0,01$, $r=-0,77$, $p<0,01$). Достоверной корреляционной связи между МПКТ и ХС ЛПВП как в шейке бедренной кости, так и в поясничном отделе позвоночника ($r=0,19$; $p>0,05$, $r=0,12$, $p>0,01$) не обнаружено.

При гиперлипидемиях и атеросклерозе каких-либо изменений показателей общего Са в крови не установлено. Среднее его значение составило $2,24\pm0,13$ ммоль/л, что не отличалось от показателя в контрольной группе ($p>0,05$). По уровню общего Са у женщин с

гиперлипидемиями ($2,32 \pm 0,12$ ммоль/л) и атеросклерозом ($2,09 \pm 0,02$ ммоль/л) выявлены межгрупповые различия, но не определены различия с группой здоровых лиц ($p > 0,05$).

Уровень ионизированного Са у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом составил $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л, что было ниже нормативных значений ($p < 0,01$). При этом у 59 (49,2%) женщин наблюдалась гипокальциемия по ионизированному Са ($0,89 \pm 0,03$ ммоль/л). Обнаружена тесная отрицательная корреляция между ионизированным Са и ХС ЛПНП ($p < 0,01$) и положительная средней силы между ионизированным кальцием и ХС ЛПВП ($r = 0,46$, $p < 0,05$) (табл. 2). Мы не обнаружили каких-либо корреляционных зависимостей между уровнем общего кальция и общего ХС, а также ТГ. С увеличением общего ХС в сыворотке крови отмечается достоверное понижение уровня ионизированного Са ($p < 0,05$). Экскреция Са с мочой была достоверно повышена у женщин при всех вариантах гиперлипидемий и атеросклерозе и коррелировала как с уровнем общего ХС ($p < 0,05$), так и ХС ЛПНП ($p < 0,01$).

Уровень фосфора в среднем у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом составил $0,96 \pm 0,02$ ммоль/л, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У 31 (25,8%) женщины выявлена гипофосфатемия до $0,76 \pm 0,02$ ммоль/л. Обнаружено достоверное понижение уровня фосфора с увеличением ХС ЛПНП в сыворотке крови ($p < 0,01$). Примечательно, что с увеличением уровня общего ХС наблюдается снижение Р в сыворотке крови ($p < 0,05$ соответственно). Экскреция фосфора с мочой у женщин с гиперлипидемиями и атеросклерозом была повышена до $2,47 \pm 0,1$ г/сут, что выше аналогичного параметра контроля ($p < 0,05$). Нарушения обмена Са и Р, вызванные гиперлипидемиями, могут оказывать непосредственное действие на состояние костной ткани, вызывая усиление её резорбции и вторичное по отношению к этому процессу повышение экскреции Са с мочой (табл.2).

Анализ показателей витамина Д₃ (25(OH)D₃) и ПТГ демонстрирует изменения в функционировании кальций-регулирующей системы при гиперлипидемии и атеросклерозе. Определено, что при повышении уровня ПТГ уровень ионизированного Са в сыворотке крови снижался ($r = -0,57$, $p < 0,01$), а экскреция кальция с мочой повышалась ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Средние показатели концентраций ПТГ у женщин с гиперлипидемиями составили $51,26 \pm 2,6$ пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), но от показателей нормативных значений не отличается. Нами установлена прямая корреляционная зависимость между ИМТ ($p < 0,05$), содержанием ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и общего ХС ($p < 0,01$), а также отрицательная корреляция между ХС ЛПВП ($p < 0,05$) и величиной ПТГ в крови. При сравнении величины ПТГ у женщин с атеросклерозом и гиперлипидемиями выявлено статистически достоверное повышение его уровня при атеросклерозе ($77,4 \pm 4,97$ пг/мл и $56,2 \pm 4,8$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$).

Средний уровень витамина Д₃ в целом по группе находился в диапазоне нормативных значений, но был ниже контрольных значений ($p < 0,01$). Следует отметить, что концентрация витамина Д₃ у женщин с клиническими признаками атеросклероза соответствовала нижней границе нормы ($48,62 \pm 3,1$ пмол/л) и была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень витамина Д₃ у женщин с гиперлипидемиями находился в диапазоне нормативных значений ($61,4 \pm 4,31$ пмол/л), но был

ниже аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). У 67% каких-либо изменений показателей витамина Д₃ не наблюдалось. У 16 (13,3 %) женщин с атеросклерозом отмечалась недостаточность витамина Д₃, о чем свидетельствовало снижение данного параметра (медиана $36,1 \pm 2,4$ nmol/l). В данной группе пациенток отмечается отрицательная корреляционная связь средней силы между 25(OH)D₃ и ПТГ ($r = -0,62$; $p < 0,01$), а также положительная тесная корреляционная связь с ионизированным Са ($r = 0,79$; $p < 0,001$).

Уровень маркера костной резорбции (СL) у пациенток с гиперлипидемиями составил $0,498 \pm 0,07$ нг/мл, что отличалось от контрольных показателей ($p < 0,05$). С увеличением общего ХС и ТГ отмечается тенденция к повышению в сыворотке крови концентрации СL. Обнаружена четкая взаимосвязь между уровнем общего ХС и уровнем СL ($p < 0,05$). Маркер костного формирования (ОКЦ) был в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе ($16,4 \pm 1,5$ нг/мл; $p < 0,001$). Отмечается снижение концентрации ОКЦ с увеличением степени ожирения ($p < 0,05$) и общего ХС в сыворотке крови ($p < 0,05$). Весьма близкая корреляция ОКЦ отмечена также с ХС ЛПНП ($p < 0,05$) (табл. 2). Это свидетельствует о том, что снижение ОКЦ сочетается с изменением липидного профиля в сыворотке крови, что указывает на снижение остеоформирования. В среднем, концентрация общей щелочной фосфатазы при гиперлипидемии составила $52 \pm 2,3$ Ед/л, что соответствует нормативным значениям. Однако, данные, отражающие уровень общей ЩФ у обследованных женщин, явились достоверно более низкими, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между метаболическими показателями и параметрами костного метаболизма.

Показатель	Ион. Са	Р	ПТГ	СL	ОКЦ	Са мочи	Р мочи
ИМТ	-0,24	-0,31	0,46	0,43	-0,42	0,41	0,42
Триглицериды	-0,45	-0,3	0,34	0,61	-0,58	0,44	0,43
ХС ЛПНП	-0,74	-0,62	0,49	0,45	-0,41	0,72	0,44
О. холестерин	-0,56	-0,57	0,53	0,56	-0,63	0,62	0,41
ХС ЛПВП	0,46	0,35	-0,56	-0,42	0,43	-0,52	-0,39
ХС ЛПОНП	-0,67	-0,67	0,45	0,36	-0,38	0,51	0,49

Понижение ЩФ коррелирует с увеличением СL ($r = -0,59$, $p < 0,05$), ПТГ ($r = -0,56$, $p < 0,05$) и со снижением уровня ОКЦ ($r = 0,81$, $p < 0,001$) в сыворотке крови.

Таким образом, результаты исследования маркеров костного метаболизма демонстрируют, что у женщин с гиперлипидемиями угнетены процессы костеобразования при относительно повышенной костной резорбции. Механизмы костного ремоделирования функционируют в режиме избыточного напряжения, обусловленного воздействием на костную ткань не только измененной концентрацией кальций-регулирующих гормонов, но и продуктов липидного обмена.

Выявлено, что при увеличении уровня ПТГ в сыворотке крови у женщин с гиперлипидемиями МПКТ снижается в шейке бедра ($r=-0,68$; $p<0,05$), в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,52$; $p<0,05$), но максимальное снижение МПКТ отмечено при атеросклерозе в шейке бедра ($r=-0,76$; $p<0,001$). При анализе взаимосвязи показателей кальций-фосфорного обмена и МПКТ установлено, что с уменьшением кальциемии МПКТ шейке бедра снижается в ($r=0,68$; $p<0,01$). Следует отметить, что ОКЦ был тесно связан с уровнем МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости ($r=0,74$; $p<0,001$).

Кроме того, получена и положительная корреляционная связь между уровнем витамина Д3 и минеральной плотностью костной ткани ($r=0,72$, $p<0,001$).

Таким образом, наличие корреляционных отношений между концентрациями ОКЦ, ПТГ, витамина Д3, кальций-фосфорного обмена и МПКТ позволяет рассматривать эти маркеры как наиболее информативные для оценки скорости костного обмена при гиперлипидемии.

После подписания информированного согласия исследуемым женщинам с целью коррекции гиперлипидемии была назначена терапия симвастатином в дозе 20 мг/сут после ужина до достижения целевого уровня ХС ЛПНП ($\leq 2,6$ ммоль/л). Терапия продолжалась 12 месяцев. Применение симвастатина в течение 8 недель в суточной дозе 20 мг сопровождалось достоверным снижением уровнем общего ХС ($p<0,01$) и ХС ЛПНП ($p<0,05$) уже через 4 недели (табл. 3). У 44 (83 %) пациенток целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут в первые 8 недель применения симвастатина. Причем у большинства женщин этот целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут через 4 недели. У остальных лиц целевой уровень ХС ЛПНП не был достигнут через 8 недель применения симвастатина, а был достигнут через следующие 6-8 недель ($p<0,001$). В целом у всех исследуемых женщин удалось достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП при применении симвастатина в дозе 20 мг в течение 16 недель ($p<0,001$). Применение симвастатина в той же дозе в течение 16 недель сопровождалось достоверным снижением ТГ ($p<0,05$) по сравнению с исходными. При рассмотрении всех женщин, страдающих гиперлипидемиями, отмечено повышение уровня ХС ЛПВП в процессе применения симвастатина к 16 неделям ($p<0,05$). Дальнейшее продолжение применения препарата той же группы в дозе 20 мг/сут не изменило достигнутых средних уровней общего ХС, ХС ЛПНП.

Таким образом, симвастатин в применяемой дозе оказывал выраженное гипохолестеринемическое действие, что иллюстрировалось снижением общего ХС, ХС ЛПНП (до уровня, признаваемого целевым), а также повышал уровень ХС ЛПВП.

Помимо доказанного гиполипидемического действия, интерес вызывают нелипидные плеотропные эффекты статинов, в том числе их воздействие на костную ткань. Эти эффекты могут быть не менее важными, чем основное гиполипидемическое действие препаратов.

Средние показатели основных липидных параметров исходно, через 4, 8 и 16 недель применения симвастатина

Параметр	Общий ХС (моль/л) n =53	ХС ЛПНП (моль/л) n =53	ТГ (моль/л) n =53	ХС ЛПВП (моль/л) n =53
исходно	7,12±0,72	3,64±0,67	1,95±0,32	1,12±0,05
4 недели терапии	5,02±0,42*	2,59±0,32*	1,64±0,53	1,17±0,03
8 недель терапии	4,46±0,36**	2,54±0,41*	1,51±0,24	1,17±0,02
16 недель терапии	4,36±0,43**	2,11±0,23***	1,39±0,09*	1,23±0,03*

* - звездочками отмечена достоверность различий с исходными параметрами,

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Нами было обследовано 53 женщины с гиперлипидемией, у которых, по данным DEXA (T L₁ – L₄ и T neck), установлена остеопения (группа I), и сформирована контрольная группа из 30 человек (группа II) с аналогичными параметрами по возрасту, липидемическому профилю и костного обмена.

Цель этой части исследования состояла в оценке положительного влияния симвастатина на костный обмен и минеральную плотность костной ткани.

I группе женщин был назначен симвастатин, II группе – гиполипидемическая диета. Последнее было обусловлено отказом части женщин от рекомендаций врачей, отсутствием чёткого контроля специалистов по месту жительства за проводимой терапией, отменой симвастатина при появлении нежелательных его эффектов у 1 пациентки (1,9%) в виде крапивницы. Необходимо отметить, что у 2-х пациенток (3,8 %) в дебюте корригирующей терапии были транзиторные диспепсические проявления, в 1-ом (1,9 %) случае – отмечалась миалгия (без повышения КФК), в 3 (5,7 %) случаях - изжога, тошнота, которые проходили без отмены препарата. Повышение уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК в процессе лечения не зарегистрировано. Исходные усреднённые показатели общего и ионизированного кальция у женщин с гиперлипидемиями представлены в таблице 4.

**Динамика биохимических показателей кальций–фосфорного обмена
у женщин с гиперлипидемиями и остеопеническим синдромом
на фоне терапии симвастатином**

Показатели минерального обмена	Группы исследуемых	
	I (n =53)	II (n =30)
Общий Са крови, ммоль/л	2,33±0,08	2,31±0,06 p _{I-II} >0,05
	2,41±0,04 н/д	2,21±0,05 н/д p _{I-II} <0,05
Ионизированный Са ⁺⁺ крови, ммоль/л	0,99±0,05	0,97±0,04 p _{I-II} >0,05
	1,16±0,06*	0,93±0,04 н/д p _{I-II} <0,01
Неорганический Р крови, ммоль/л	1,19±0,03	1,26±0,06 p _{I-II} >0,05
	1,24±0,04 н/д	1,22±0,06 н/д p _{I-II} >0,05

Примечание:

* - степень различия признака в динамике лечения - p<0,05,

** - p<0,01,

н/д – недостоверно.

□ - исходные данные ■ - показатели через 6 мес.

До начала лечения у большинства пациенток показатели неорганического Р в сыворотке крови были в пределах нормы. На фоне лечения симвастатином отмечается тенденция к повышению уровня общего и ионизированного кальция (p>0,05 и p<0,05, соответственно) по сравнению с исходными параметрами. При этом аналогичные показатели у женщин с гиперлипидемиями, составивших контрольную группу, существенно не изменились (p>0,05) (табл. 4). Необходимо отметить, что изменение уровня общего кальция в группе женщин, получающих симвастатин, было недостоверным по сравнению с лицами контрольной группы (p>0,05), в то время как повышение концентрации ионизированного кальция на фоне приема симвастатина было достоверно выше аналогичного параметра группы контроля (p<0,01).

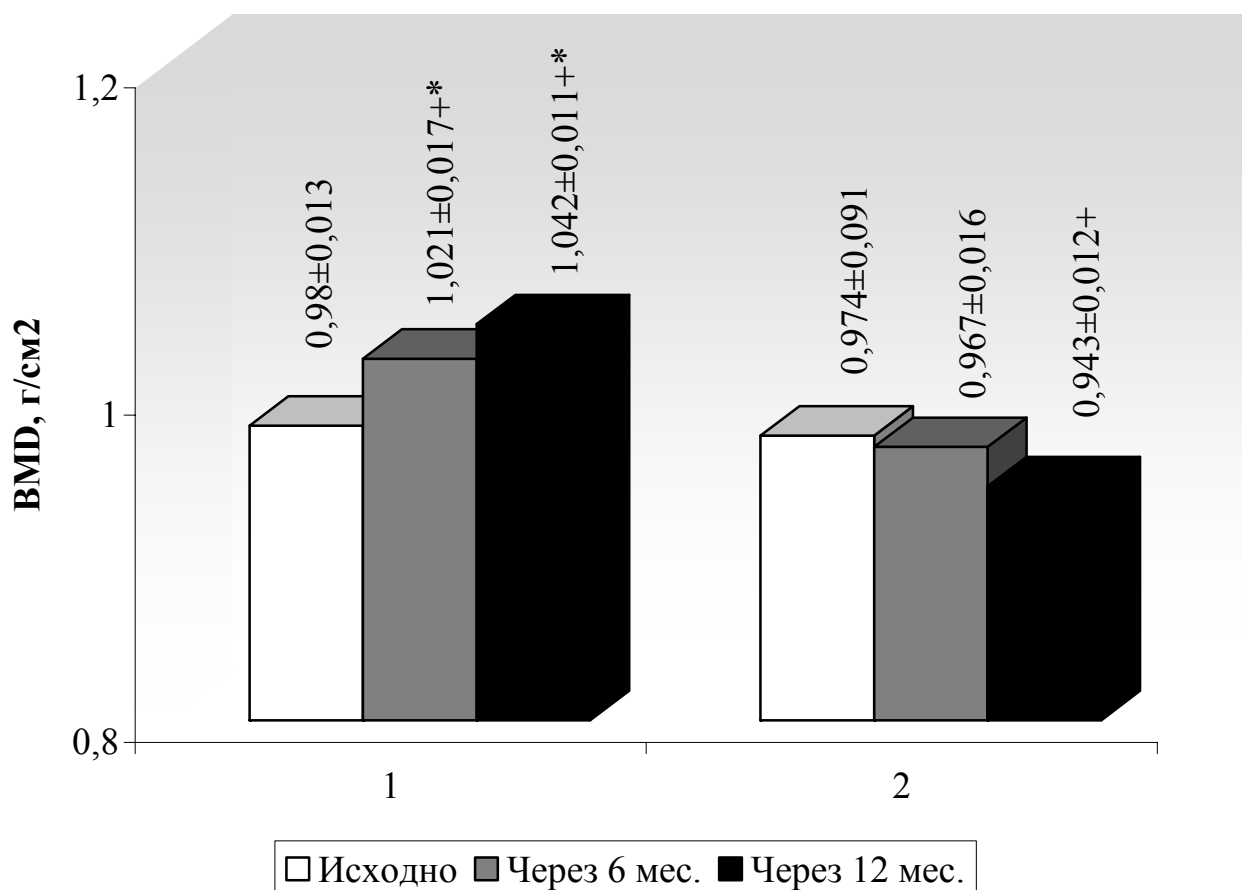
На фоне приёма симвастатина достоверных изменений уровня фосфора не выявлено как в основной группе, так и в группе сравнения (p>0,05). Таким образом, 6-ти месячный курс приёма симвастатина у женщин с гиперлипидемиями и остеопеническим синдромом приводит к достоверному увеличению уровня только ионизированного Са.

При исследовании сывороточного ОКЦ у женщин с гиперлипидемиями, у которых был диагностирован остеопенический синдром, выявлено его достоверное снижение (медиана $16,3 \pm 2,1$ нг/мл) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе женщин ($p < 0,01$). Исходные показатели ОКЦ составили $16,3 \pm 2,1$ и $16,8 \pm 3,1$ нг/мл, соответственно I и II группе пациенток. При этом отмечено повышение уровня маркеров костной резорбции СL сыворотке крови различной степени выраженности, в среднем составившее $0,428 \pm 0,18$ и $0,437 \pm 0,12$ нг/мл, соответственно группам сравнения, что было выше контрольных значений ($p < 0,05$). На фоне лечения симвастатином средний уровень ОКЦ достигнул нормальных значений уже через 6 мес. терапии (медиана $25,9 \pm 1,6$ нг/мл) ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями. Через 12 мес. отмечается дальнейшее повышение маркера костного формирования до $27,4 \pm 2,4$ нг/мл, но оно достоверно не отличалось от параметра, достигнутого через 6 мес. приема симвастатина ($p > 0,05$), т.е. дальнейшая терапия симвастатином после достижения нормативных значений остеокальцина приводит к стабилизации данного параметра. В тоже время в контрольной группе уровень ОКЦ не изменился, а через 12 месяцев отмечается тенденция к его снижению по сравнению с исходными параметрами ($p > 0,05$).

Повышенный уровень маркера костной резорбции СL в группе, получающей симвастатин, снизился до $0,416 \pm 0,06$ через 3 мес., что было не достоверно по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$) и отмечено его снижение через 12 мес. терапии ($0,412 \pm 0,09$ нг/мл, $p < 0,05$). Однако уровень СL через 6 и 12 мес. был достоверно ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Необходимо отметить динамическое повышение показателя в контрольной группе, но процесс этот был достоверно менее интенсивным ($p < 0,05$).

Следовательно, симвастатин в дозе 20 мг в сутки оказывает позитивное влияние на метаболизм костной ткани, что отражается в динамике соответствующих маркеров.

Через 6 месяцев у женщин, принимающих симвастатин, МПКТ достоверно увеличилась на 1,3 % в поясничном отделе позвоночника и на 1,1%, в шейке бедренной кости. В группе женщин, не принимавших симвастатин, произошло достоверное снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Через 12 мес. терапии симвастатином МПКТ в шейке бедра увеличилась в среднем на 2,2% и на 2,6% в поясничном отделе позвоночника (рис. 2, 3).

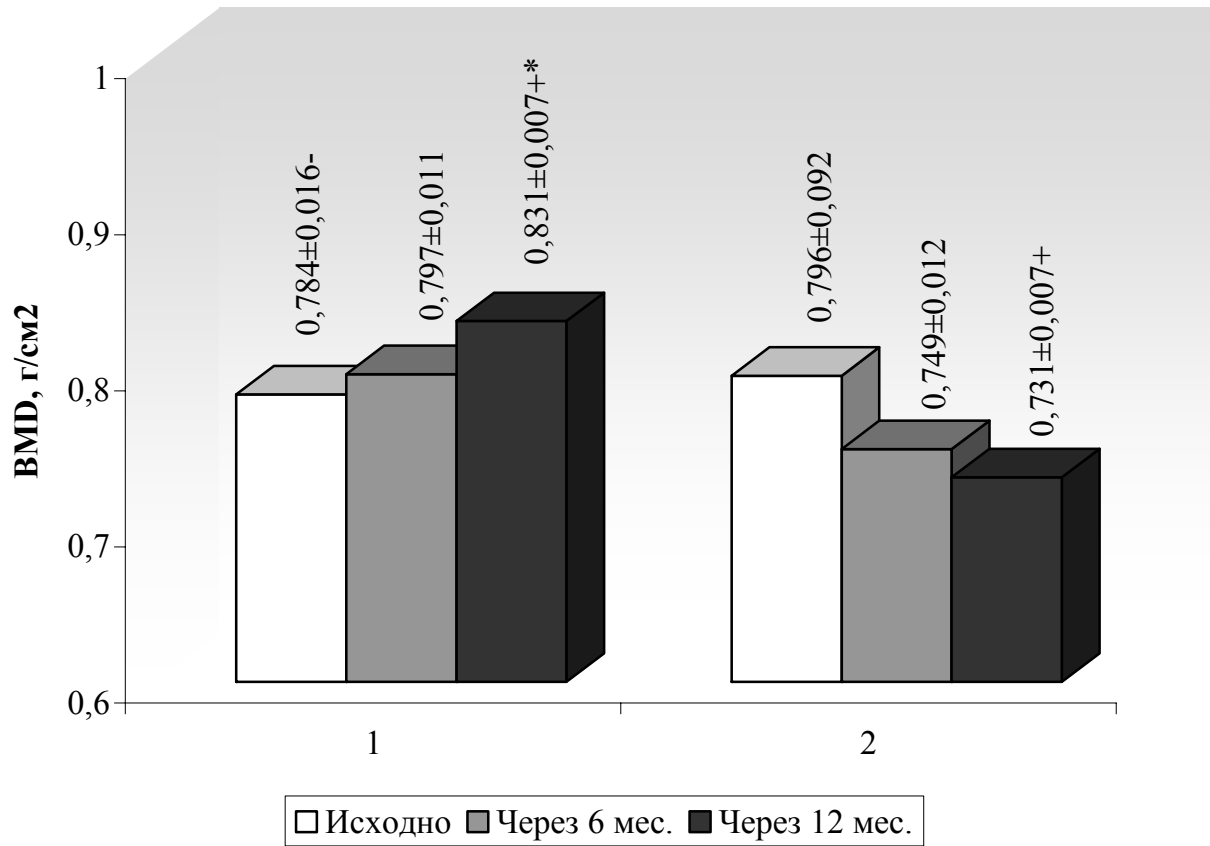


* - достоверность различий между 1 и 2 группами,
 + - достоверность с исходными параметрами

Рис. 2. Показатели минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника исходно, через 6, 12 месяцев терапии симвастатином в 1 и во 2 группах

В группе женщин на фоне гиполипидемической диеты в течение 12 месяцев отмечается снижение МПКТ на 1,7% в поясничном отделе позвоночника и на 1,4% в шейке бедренной кости, что еще раз подтверждает необходимость профилактики и лечения остеопенического синдрома при гиперлипидемиях.

Обнаружение у статинов нового благоприятного клинического эффекта еще раз свидетельствует о том, что лекарственные средства, воздействующие на фундаментальные клеточные процессы, часто обнаруживают высокую эффективность при применении по показаниям иным, чем те, для которых они разрабатывались. Именно это является веским основанием для продолжения комплексных исследований в данном направлении.



* - достоверность различий между 1 и 2 группами,

+ - достоверность с исходными параметрами.

Рис. 3. Показатели МПКТ в шейке бедренной кости исходно, через 6, 12 месяцев терапии симвастатином в 1 и во 2 группах

Выводы

1. У большинства женщин с гиперлипидемиями (73,3%), по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, выявлено снижение минеральной плотности костной ткани: остеопения - 44,2%, остеопороз – 29,2%, тяжелый остеопороз – 12,5%. Установлена отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем общего холестерина ($r=-0,57$), триглицеридов ($r=-0,61$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=-0,64$), а также тесная корреляция между холестерином липопротеидов очень низкой плотности ($r=-0,77$) и минеральной плотностью костной ткани.

2. У 49,2% женщин с гиперлипидемиями наблюдаются гипокальциемия гиперкальциурия. При гиперлипидемиях отмечается угнетение процессов костеобразования. Анализ корреляционных связей показал обратную зависимость средней силы между концентрацией общего холестерина ($r=-0,63$), холестерином липопротеидов низкой плотности ($r=-0,41$) и прямую корреляционную связь средней силы между холестерином липопротеидов высокой плотности ($r=0,43$) и уровнем остеокальцина.

3. Анализ корреляционных отношений при гиперлипидемиях указывает на тесную прямую связь между минеральной плотностью костной ткани и маркером костного формирования остеокальцином ($r=0,74$) в проксимальном отделе бедренной кости, витаминном Д3 ($r=0,72$) и обратную взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и паратиреоидным гормоном ($r=-0,68$) в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,52$).

4. У женщин с гиперлипидемиями выявлено изменение уровня концентрации витамина Д3, по сравнению с группой с нормальными показателями липидного спектра. У 13,3% женщин отмечается недостаточность витамина Д3.

5. Приём симвастатина в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев оказывает положительное влияние на костный метаболизм в процессе коррекции атерогенных гиперлипидемий у женщин с остеопенией, что иллюстрируется повышением уровня маркера костного формирования остеокальцина и увеличением минеральной плотности костной ткани, как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости.

Практические рекомендации.

1. Двухэнергетическая абсорбциометрия является информативным методом для ранней диагностики остеопенического синдрома. Её применение у женщин с гиперлипидемиями позволяет диагностировать различную степень снижения минеральной плотности костной ткани в разных частях скелета, что позволит осуществлять своевременную профилактику развития остеопороза. Данный метод исследования целесообразно включать в программу обследования лиц с изменениями липидного спектра.

2. Значимыми для оценки выраженности остеопенического синдрома явились показатели кальций-фосфорного обмена, кальций-регулирующих гормонов и маркеры костного метаболизма, что позволяет использовать их для оценки состояния костного обмена, подбора адекватной антирезорбтивной терапии и мониторинга фармакологической коррекции.

3. К пациенткам, имеющим наибольший риск развития остеопенического синдрома при гиперлипидемиях, следует отнести женщин со II А и II Б типами гиперлипидемий; клиническими признаками атеросклероза с уровнем общего холестерина более 6,1 ммоль/л; повышением концентрации триглицеридов выше 1,9 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности выше 3,5 ммоль/л; а также с сочетанием гиперлипидемии и менопаузы.

4. В комплексе лечебно-профилактических мероприятий у женщин в возрастном диапазоне 40 – 55 лет с гиперлипидемиями, наряду с общепринятыми рекомендациями при отсутствии противопоказаний целесообразно применение статинов. Симвастатин (Симвор) в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев оказывает положительное влияние на процессы костного метаболизма, увеличивая минеральную плотность кости как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. При проведении лечения следует соблюдать общепринятые установки по контролю достижения целевого уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности с контролем показателей ферментов аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и креатинфосфокиназы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Альфакальцидол в коррекции остеопенического синдрома у женщин с гиперандрогенией / Н.А. Дицель, А.С. Соловьева, Е.А. Кочеткова, И.Н. Кирилук, С.А. Панова // Тихоокеан. мед. журн.-2006.-№4.- Приложение. - С. 45-46.-Материалы Дальневосточного регионального конгресса «Человек и лекарство».
2. Влияние терапии статинами на костный метаболизм у больных атеросклерозом / Е.А. Кочеткова, О.Ю. Бубнов, Е.Ф. Семисотова, И.Н. Кирилук // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».- М., 2005. – С. 424-425.
3. Кочеткова Е.А. Остеопороз и атеросклероз: современный взгляд на проблему и новые подходы к применению статинов в лечении атеросклероза и остеопороза / Е.А. Кочеткова, И.Н. Кирилук // Применение современных медицинских технологий в Дальневосточном Федеральном округе: сб. трудов – Владивосток, 2004.- С. 183-191.
4. Кочеткова Е.А. Социально-эпидемиологические аспекты остеопороза / Е.А. Кочеткова, И.Н. Кирилук // Применение современных медицинских технологий в Дальневосточном Федеральном округе: сб. трудов – Владивосток, 2004.- С. 197-201.
5. Опыт применения симвастатина в коррекции остеопенического синдрома у женщин с дислипидемией / Е.А. Кочеткова, Е.Ф. Семисотова, Л.Г. Угай, С.А. Панова, И.Н. Кирилук // Тихоокеан. мед. журн.-2006.-№4- Приложение.- С. 67-68.
6. Остеопороз и атеросклероз: единый взгляд на проблему (обзор литературы) / Б.И. Гельцер, Е.А. Кочеткова, Е.Ф. Семисотова, И.Н. Кирилук, Ю.В. Майстровская // Терапевт. арх.-2006.- Т.78, №10.- С.81-85.
7. Симвастатин в фармакологической коррекции остеопенического синдрома при дислипидемии / Е.А. Кочеткова, Е.Ф. Семисотова, Л.Г. Угай, С.А. Панова, И.Н. Кирилук, Н.А. Дицель // Проблемы остеологии.- 2006.-№ 9.- С. 63-64.-Материалы Международной научно-практической конференции «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение».- Евпатория, сентябрь 5-8, 2006г
8. Статины в коррекции нарушений костного обмена у женщин с дислипидемией / Е.А. Кочеткова, Л.Г. Угай, И.Н. Кирилук, Е.Ф. Семисотова, А.С. Соловьева // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».- М., 2006. – С. 546.
9. Структура остеопенического синдрома при хронической сердечной недостаточности / С.А. Панова, Е.А. Кочеткова, И.Н. Кирилук, Б.И. Гельцер // Здоровье. Медицинская экология. Наука.- 2004.-№4-5(17-18)- Спец. вып. - С. 36-37.- Материалы Дальневосточного регионального конгресса «Человек и лекарство».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ИМТ	–	индекс массы тела
КФК	–	креатинфосфокиназа
ЛПВП	–	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	–	липопротеиды очень низкой плотности
МПКТ	–	минеральная плотность костной ткани
ОКЦ	–	остеокальцин
ОП	–	остеопороз
ПТГ	–	паратиреоидный гормон
ТГ	-	триглицериды
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ХС	–	холестерин
Ca	–	кальций
CL – b-Cross Laps	–	C-терминальный телопептид коллагена 1 типа
P	–	неорганический фосфор
SD	–	стандартное отклонение от соответствующих нормативных показателей
T	–	показатель пиковой костной плотности здоровых лиц соответствующего пола
T neck	–	отклонение T критерия в шейке бедренной кости
T L2-L4	–	отклонение T критерия в поясничном отделе позвоночника
T total body	–	отклонение T критерия в скелете
DEXA	–	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
25(OH)D3	-	витамин D3