

УДК 616.248-06:616.71-007.234-085.272.2:612.81

Е.А.Кочеткова, Е.Е.Петешова, Т.Н.Суровенко, Б.И.Гельцер

ФУНКЦИОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*Владивостокский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой - проф. Б.И. Гельцер)***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения оценки эффективности альфакальцидола в лечении остеопороза, ассоциированного с бронхиальной астмой (БА), было обследовано 65 пациентов в возрасте от 20 до 72 лет. На фоне 6-месячного приема альфакальцидола в дозе 0,5-0,75 мкг/сут отмечалось клинически желаемое снижение выраженности болевого синдрома, улучшение психоэмоционального статуса достоверное увеличение плотности кости во всех группах, снижение риска возникновения новых переломов. Также наблюдалась нормализация кальция - фосфорного обмена, костного метаболизма. Таким образом, альфакальцидол является эффективным средством профилактики и патогенетической терапии остеопенического синдрома у больных бронхиальной астмой.

SUMMARYE.A.Kochetkova, E.E.Peteshova,
T.N.Surovenko, B.I.Geltser**FUNCTIONAL-BIOCHEMICAL
AND PSYCHOEMOTIONAL CRITERIA OF
ALPHACALCIDOLI EFFECTIVENESS IN
PATIENTS WITH ASTHMA**

To study alphacalcidoli (1alpha-OH-D3) effectiveness in treating patients with osteoporose associated with asthma, we examined 65 patients at the age of 20-70. All patients received 0,5-0,75 mkg of 1alpha-OH-d3 daily for 6 months. As a result pain syndrome decreased, psychoemotional status improved, bone density increased significantly, new fracture risk decreased. Calcium -phosphorus metabolism also improved. Study results show that alphacalcidol is effective in prevention and treatment of osteopenic syndrome in asthmatic patients.

В настоящее время остеопенические поражения костной ткани представляют собой сложную медико-социальную проблему, так как переломы костей резко снижают качество жизни, ведут к потере трудоспособности и увеличивают смертность [1, 9]. Осо-

бое значение эта проблема имеет для клинической пульмонологии в связи с широким использованием в терапии бронхиальной астмы (БА) системных и ингаляционных стероидов [11]. Известно, что базисная терапия глюкокортикоидами (ГК) сопряжена с их негативным влиянием на костный метаболизм. Именно поэтому своевременная профилактика и лечение остеопенического синдрома при данном заболевании приобретает первостепенную значимость.

Несмотря на то, что в настоящее время в арсенале практических врачей имеется достаточное количество антирезорбтивных препаратов, существующие возможности фармакотерапии остеопороза (ОП) остаются предметом дискуссии. Это в полной мере относится и к ОП, ассоциированному с БА. Судя по литературным данным, наибольший опыт в лечении ОП у больных БА накоплен в отношении кальцитонина, клодроната и комбинированных препаратов кальция и витамина Д [12, 15]. Вместе с тем, одним из перспективных направлений в коррекции метаболизма костной ткани у больных БА является использование активных метаболитов витамина Д, которые обладают широким спектром биологических эффектов [3, 5, 18]. Установлено, в частности, что в патогенезе стероидного ОП, наряду с нарушением кальциевого гомеостаза, повышением образования паратиреоидного гормона (ПТГ), снижением уровня 25-оксивитамина Д₃, ингибции функции остеобластов (ОБ) [14], существенную роль имеют нарушения экспрессии витамина-D-рецепторов (BDP), связывание ими D-гормона [7].

Результаты предварительных исследований показали эффективность альфакальцидола в коррекции нарушенного метаболизма костной ткани у больных БА [13]. Механизм действия альфакальцидола состоит в связывании с BDP, их активации и усилении реабсорбции кальция из кишечника, стимуляции функции ОБ, угнетении повышенной костной резорбции [7]. Кроме того, позитивные эффекты данного препарата обусловлены предотвращением вымывания кальция из костей, подавлением избыточной секреции ПТГ, улучшением нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц [17]. Альфакальцидол препятствует также потере костной массы за счет торможения резорбции кости, стимулированной провоспалительными цитокинами [15].

Материалы и методы

В исследование включили 65 пациентов с БА (46 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 20 до 72 лет с исходно сниженной плотностью костной ткани. Из них 30 человек (тяжелая форма БА) постоянно получали системные ГК (от 10 до 30 мг в сутки в пересчете на преднизолон, в среднем $18,25 \pm 1,99$ мг/сут) или их сочетание с ингаляционными ГК, 22 (среднетяжелая форма БА) – принимали только ингаляционные ГК (беклометазон от 800 до 1600 мкг/сут, в среднем $1235 \pm 84,43$ мкг/сут), 13 – не требовали терапии кортикостероидами (легкая форма БА). Средняя продолжительность приема системных ГК составила $11,04 \pm 1,02$ лет, ингаляционных – $7,35 \pm 0,47$ лет.

Согласно классификации ОП (ВОЗ, 1994), основанной на результатах костной денситометрии, всех больных БА по уровню костной плотности ранжировали на три группы: в I группу были включены 30 человек с остеопенией (преклинический ОП); II группа включала 17 больных с денситометрическими показателями, соответствующими ОП; в III группу вошло 18 больных с тяжелой степенью ОП.

Плотность костной ткани (ПКТ) измеряли методом ультразвуковой денситометрии на аппарате "Sound Scan Compact" (Myriad Ultrasound System LTD, Израиль). ПКТ выражалась в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы (Т-критерий). Нормальная ПКТ диагностировалась при значениях Т-критерия от 1SD до -1SD включительно, остеопения – от -1SD до -2,5SD, а ОП – менее -2,5SD. Диагностически значимыми показателями для тяжелого ОП являлись снижение Т-критерия менее -2,5SD и наличие одного или нескольких переломов без значительной травмы в ближайшем анамнезе.

Всей группе пациентов был назначен альфакальцидол (Альфа-Дз-ТЕВА, фирма "TEVA", Израиль). Дозу препарата подбирали индивидуально, учитывая денситометрические параметры и исходные показатели кальциемии. Эффективная доза у больных I группы составила в среднем 0,5 мкг/сут; у пациентов II, III групп – 0,75 мкг/сут при исходной гипо- и эукальциемии. Препарат принимали 2 раза в сутки (в утренние и вечерние часы) через 20 минут после еды. Длительность терапевтического курса составила 6 месяцев.

Определение общего кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе "COBAS MIRA S" с использованием наборов фирмы "HOFFMAN LA ROSHE" (Швейцария). Ионизированный кальций в сыворотке крови определяли с помощью bio-la-test calcium (Ca 130) набором "LACHEMA"-FS (Германия-Россия-Чехия). О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования (остеокальцина – ОКЦ-неколлагенового протеина, синтезируемого ОБ, специфичного для костной ткани) и маркеров резорбции кости (CrossLaps – CL-компонента С-терминального телопептида коллагена I типа). Кровь забирали из локтевой вены утром после 12-часового

голодания. Содержание ОКЦ, CL в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "HOFFMAN LA ROSHE" (Швейцария) на аппарате "ELECSIS" той же фирмы.

Степень выраженности болевого синдрома в костях скелета оценивали в баллах от 0 до 4: 0 – отсутствие болей, 1 – боли после физической нагрузки, 2 – боли после небольшой физической нагрузки и при длительном пребывании в одном положении, требующие неоднократного отдыха в горизонтальном положении в течение дня, 3 – боли при перемене положения тела и в покое, 4 – боли, возникающие при малейшем движении и в покое, прерывающие ночной сон [6]. Выраженность психоэмоциональных нарушений, связанных с болевым синдромом, также оценивались в баллах: общая слабость и раздражительность: 0 – отсутствие симптомов, 1 – симптом выражен слабо, 2 – симптом выражен умеренно, 3 – симптом выражен сильно; нарушение сна: 0 – нормальный сон, 1 – трудности при засыпании, 2 – прерывистый сон, 3 – бессонница; снижение настроения: 0 – нормальное настроение, 1 – лабильность настроения, 2 – меланхолия, 3 – депрессия [2].

Для оценки влияния терапии альфакальцидолом на состояние костной ткани после 6-ти месячного курса лечения повторно фиксировались жалобы, интенсивность болей, проводилась ультразвуковая денситометрия, лабораторный контроль основных показателей кальций-фосфорного обмена. Динамика показателей маркеров костного метаболизма определяли через 3, 6 месяцев от начала терапии. Все показатели сравнивались с исходными параметрами. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сравнимых по возрасту, полу. Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали на персональном компьютере в программе Microsoft Excel с использованием пакета статистической обработки данных.

Результаты и обсуждение

У всех больных БА, включенных в исследование, по результатам денситометрии диагностирована остеопения, ОП или резко выраженный ОП, причем у 6 из них в ближайшем анамнезе выявлены компрессионные переломы тел грудных или поясничных позвонков, у 5 были переломы луча в типичном месте, у 4 – перелом голени, у 1 – перелом шейки бедра без значительной травмы. Практически все пациенты до лечения альфакальцидолом отмечали боли в костях различной интенсивности, наиболее часто локализующиеся в межлопаточной области, пояснично-крестцовом и грудном отделах позвоночника, нижних конечностях. Перед началом лечения в целом по группе болевой синдром в баллах составил $2,63 \pm 0,2$.

В результате лечения положительный клинический эффект наступал через 2-4 недели от начала терапии и выражался в уменьшении болей, увеличении объема и уверенности движений и достигал максимума ко 2-му месяцу лечения. Через 6 месяцев терапии у 17 человек значительно уменьшились боли в нижних конечностях, у 14 – в позвоночнике, у 12 – в

межлопаточной области. Полное исчезновение болевого синдрома наблюдалось у 13 больных. Снижение индекса боли после 6-ти месячного курса лечения альфакальцидолом имело место у всех больных (табл. 1). У пациентов I группы индекс боли уменьшился с $1,72 \pm 0,1$ до $0,4 \pm 0,1$ баллов. Аналогичные результаты получены и во II группе, где интенсивность болевого синдрома уменьшилась до 1,75 баллов. Значительно снизились боли и расширился двигательный режим у наиболее тяжелых пациентов III группы, в которой индекс боли уменьшился с $3,7 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,1$ баллов. Указанные эффекты альфакальцидола могут быть связаны с тем, что витамин D₃ и, особенно, его активные метаболиты способны стимулировать выработку кальцитонина, анальгетическое действие которого не вызывает сомнений [7, 16]. Различные психоэмоциональные нарушения, обусловленные болевым синдромом, до начала терапии отмечались у 52 (80%) пациентов. В частности, общая слабость и раздражительность наблюдались у 26 (40%), нарушение сна – у 14 (21,5%), снижение настроения – у 43 (65,1%). Уменьшение слабости и раздражительности отмечалось через 3 мес лечения. Через 6 мес приема препарата общая слабость и раздражительность полностью исчезли у 16 (24,6%) человек, нормализация сна наблюдалась у 8 (12,3%) пациентов, настроения – у 32 (50,5%). Таким образом, альфакальцидол вызывает клинически желаемое снижение выраженности болевого синдрома у больных ОП, ассоциированным с БА, и, как следствие, улучшение психоэмоционального статуса пациентов.

Возможности фармакотерапии ОП в клинических условиях оценивают, используя два основных показателя: влияние препарата на частоту переломов и увеличение ПКТ [8]. В течение 6 месячного приема альфакальцидола новых переломов в обследуемой группе пациентов не наблюдалось. Наши данные совпадают с литературными, в которых показано значительное снижение частоты переломов на фоне длительной терапии альфакальцидолом [6, 15].

Денситометрические исследования позволили установить снижение ПКТ у больных БА (табл. 1). Так, у больных I группы денситометрические средние

значения ПКТ по Т-критерию составили $-1,59 \pm 0,07$ SD от нормального пика костной массы, что соответствовало остеопении. У пациентов II группы средний уровень ПКТ был $-3,3 \pm 0,8$ SD, что характерно для клинически выраженного ОП. Наличие у больных III группы в ближайшем анамнезе переломов без значительной травмы при средних денситометрических показателях $-3,9 \pm 0,3$ SD позволили диагностировать тяжелый ОП. Сравнительная оценка клинической симптоматики БА и усредненных денситометрических показателей позволила установить определенную тенденцию последних к снижению по мере нарастания тяжести БА. При этом остеопения (преклинический ОП) имела место во всех случаях легкого течения заболевания, у 15 больных со среднетяжелой формой БА и только у 2 человек с тяжелым течением заболевания. Клинически выраженный ОП наблюдался у 7 больных БА средней тяжести и у 10 – с тяжелой. ОП с переломами (тяжелая форма) встречался только у больных, использующих в качестве базисной терапии системные ГК. Полученные данные указывают на некоторый “диссонанс” между тяжестью клинического течения БА и степенью выраженности ОП. Это касается прежде всего преклинической формы ОП, который регистрируется не только среди пациентов со средней степенью тяжести, но и более, чем у половины с легким течением БА. В связи с этими данными необходимо подчеркнуть, что развитие ОП у больных БА не следует связывать исключительно с глюкокортикоидными механизмами, о чем свидетельствует наличие остеопении и у больных легкой формой БА. В ряде последних исследований обсуждаются возможные патофизиологические механизмы формирования данного осложнения при БА [12].

Достоверное повышение ПКТ на фоне 6-ти месячного непрерывного приема альфакальцидола отмечено во всех группах больных: в I группе прирост показателя составил $1,39$ SD, во II группе – $1,65$ SD и в III – $1,35$ SD. Как видно из представленных данных, этот прирост не зависел от исходной степени снижения ПКТ. При этом примерно у половины больных значения SD достигли величины, превышающей $-1,5$ SD, т.е. приближались к уровню нормы. Наиболее выраженный прирост ПКТ наблюдался у больных, которые для лечения основного заболевания не принимали стероиды: на $1,8$ SD за 6 месяцев. Эти данные свидетельствуют о снижении риска развития переломов костей на фоне лечения альфакальцидолом во всех группах обследованных больных, что является наиболее важным результатом проводимой терапии.

Анализ динамики изменений ПКТ в зависимости от вида базисной терапии показал, что лучший ответ на лечение альфакальцидолом наблюдается у пациентов, использующих для лечения ингаляционные ГК. Так, исходно в группе пациентов с остеопенией и ОП, принимающих ингаляционные ГК, ПКТ составила $-2,26 \pm 0,2$ SD, к концу 6-го месяца терапии – $-0,76 \pm 0,3$ SD ($p < 0,01$); у больных, получающих системные ГК, эти показатели составили $-3,35 \pm 0,4$ SD и $-2,03 \pm 0,3$ SD ($p < 0,01$), соответственно. До начала

Таблица 1
Динамика болевого синдрома (в баллах)
и ПКТ у больных БА на фоне лечения
альфакальцидолом

Показатели	Группы обследованных		
	I, n=30	II, n=17	III, n=18
Болевой синдром, баллы	$1,72 \pm 0,1^{**}$	$2,75 \pm 0,3^*$	$3,7 \pm 0,1^{**}$
	$0,4 \pm 0,1$	$1,75 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,1$
ПКТ, SD	$-1,59 \pm 0,07^{***}$	$-3,3 \pm 0,8^*$	$-3,9 \pm 0,3^{**}$
	$-0,2 \pm 0,2$	$-1,65 \pm 0,1$	$-2,55 \pm 0,3$

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после. Звездочками обозначена достоверность различий: * $< 0,05$, ** $< 0,01$, *** $< 0,001$.

Таблица 2

Показатели костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у пациентов БА на фоне терапии альфакальцидолом

Показатели	CrossLaps, нг/мл	Остеокальцин, нг/мл	Общий кальций в крови, ммоль/л	Ионизированный кальций в крови, ммоль/л	Неорганический фосфор крови, ммоль/л
До лечения	0,864±0,04	23,2±0,3	2,1±0,04	0,95±0,01	1,06±0,04
Через 6 месяцев	0,398±0,02	39,5±0,2	2,41±0,02	1,13±0,04	1,17±0,02
p	0,01	0,001	0,05	0,05	0,05

Примечание: p – достоверность различий по отношению к исходному уровню показателей.

лечения у большинства больных показатели сывороточного неорганического фосфора были в пределах нормы (1,06±0,06 ммоль/л), только у 3-х больных была отмечена легкая гипофосфатемия (0,72±0,01 ммоль/л). В целом по группе уровень общего кальция и ионизированного кальция в сыворотке крови составил 2,1±0,01 и 0,95±0,01 ммоль/л, соответственно. Гипокальциемия была диагностирована у 28 пациентов (1,93±0,02 ммоль/л). Эту группу представляли больные, преимущественно с тяжёлым течением БА, у которых имело место выраженное нарушение бронхиальной проходимости, что требовало увеличения дозы топических и назначение системных ГК. У остальных пациентов показатели общего кальция находились в пределах нормы.

Установлено, что у обследованных концентрация CL резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 3 раза, что свидетельствует об усилении процессов резорбции кости. Вместе с тем, только у 5 человек с легкой формой БА уровень CL находился в диапазоне нормальных значений. Средние значения сывороточного ОКЦ по всей группе больных были достоверно ниже по сравнению с контролем (p<0,01). При этом максимальное снижение данного показателя (15,3±0,3 нг/мл, p<0,001) отмечалось у пациентов с тяжелой БА, использующих в качестве базисной терапии системные ГК. Вероятно, это связано с подавлением стероидными гормонами функциональной активности ОБ, участвующих в костеобразовании [10].

Уровень общего кальция в сыворотке крови через 6 месяцев лечения альфакальцидолом повышался, особенно заметно у лиц с его исходным снижением, но во всех случаях он не выходил за верхнюю границу нормы. Аналогичная динамика отмечена в отношении ионизированного кальция и сывороточного фосфора (табл. 2). Альфакальцидол оказывал определенное влияние на метаболизм костной ткани, что находило отражение в динамике соответствующих маркеров. Уровень CL снижался через 3 месяца терапии (0,489±0,1 нг/мл, p<0,01), а к 6 месяцу – приближался к контрольным значениям (p<0,05). Концентрация сывороточного ОКЦ через 3 месяца приближалась к показателям в контрольной группе (30,7±0,4 нг/мл, в контроле – 33,1±0,3 нг/мл, p>0,05), к 6 месяцу терапии – достоверно превышала исходные параметры (p<0,001) (табл. 2) и выходила за пределы нормы (p<0,05). Необходимо отметить, что у паци-

ентов с легкой формой БА уже через 3 мес коррекции альфакальцидолом уровень ОКЦ превышал аналогичный показатель в контроле (37,8±0,2 нг/мл, p<0,05).

Переносимость препарата во всех случаях была хорошей. Гиперкальциемии ни в одном случае отмечено не было, максимальный подъем общего Са составил 2,58 ммоль/л и ионизированного – 1,21 ммоль/л.

Таким образом, Альфа-Дз-ТЕВА обладает анальгезирующим и выраженным антирезорбтивным действием, достоверно увеличивает ПКТ, способствует нормализации уровня кальциемии, костного метаболизма, приводит к расширению двигательного режима и улучшает качество жизни при наличии клинических симптомов ОП, что определяет целесообразность его использования для лечения остеопенического синдрома у больных БА. Полученные результаты согласуются с данными клинических контролируемых исследований, указывающими на то, что альфакальцидол в суточной дозе 0,5-0,75 мкг может не только приостановить потерю костной ткани, но и увеличить ее массу в среднем на 2,6% [4, 6]. Ряд авторов, отмечая невысокие темпы прироста массы кости (от 2% до 2,5% за 2 года), подчёркивают тем не менее, существенное (на 70%) снижение частоты новых переломов костей [16].

В заключении следует отметить, что важной особенностью активных метаболитов витамина D являются их системные эффекты, выходящие за рамки регуляции кальциевого гомеостаза. В частности, установлены иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства альфакальцидола [19]. Последнее открывает новые перспективы для использования активных метаболитов витамина D не только для профилактики и лечения ОП, но и в качестве дополнительного компонента.

Выводы

1. Альфакальцидол является эффективным средством профилактики и патогенетической терапии остеопенического синдрома у больных БА.
2. При курсовом (6 месячном) приеме в суточной дозе 0,5-0,75 мкг/сут альфакальцидол способствует замедлению костных потерь, достоверно увеличивает ПКТ, нормализует кальций-фосфорный обмен, костный метаболизм, снижает риск возникновения новых переломов. Он обла-

дает анальгезирующим действием, уменьшает болевой синдром, способствует увеличению объема движений, улучшает психоэмоциональный статус у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М.Г. Нарушения метаболизма витамина Д в процессе старения и возможные подходы в их коррекции // Клин. геронтология.-1995.-№4.- С.43-47.
2. Эффекты низких доз альфакальцидола при постменопаузальном остеопорозе / А.В.Древаль, Л.А.Марченкова, Р.С.Тишенина, Б.И.Минченко // Остеопороз и остеопатии.-1999.-№4.-С.19-23.
3. Кочеткова Е.А. Функциональное состояние костной ткани у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом и коррекция его нарушений альфакальцидолом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Владивосток, 2000.- 24 с.
4. Макарова С.А., Аметов А.С. Результаты лечения альфакальцидолом остеопороза в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии.-1998.-№3.-С.32-36.
5. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина Д и тиазидных диуретиков в профилактике и лечения остеопороза // Русский мед. журнал.-1997.- №10.- С.78-82.
6. Рожинская Л.Я., Марова Е.А., Мищенко Б.П. Опыт лечения остеопенического синдрома 1 α -гидроксиолекальциферолом (Альфа Д3-Тева) // Клин. фармакол. и терапия.-1996.-№1.-С.75-78.
7. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия // Остеопороз и остеопатии.-1999.- №3.-С.2-6.
8. Brainsky A. The economic cost of hip fractures in community-dwelling older adults: a prospective study // J. Am. Geriatr. Soc.-1997.-Vol.45, №3- P.281-287.
9. Galangher Y.C., Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthet calcitriol // Ann.Int.Med.- 1990.-Vol.113, №9.- P.649-655.
10. Goldstein M., Fallon J., Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease // Chest.-1999.-Vol.116, №6.- P.1733-1749.
11. Herrala J., Puolijoki H., Liippo K. et al. Clodronate is effective in preventing corticosteroid-induced bone loss among asthmatic patients // Bone.-1998.-Vol.22, №5.- P.577-82.
12. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a risk factor of osteoporosis / M.Kolaczowska, D.Rutkowska, T.Piorunek, L.Majka // Eur. Res. J.- 1998. Vol.12, №4.-P.19-21.
13. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alphacalcidol // Z. Rheumatol.- 2000.-Vol.59, №1.-P.48-52.
14. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study / M.Luengo, F.Pons, M.J.Martines-de-Osada, C.Picado // Thorax .- 1994.- Vol. 49, №1.- P.1099-1102.
15. Reginster J.Y., Frodmont de C., Lecart M.-P. et al. Alphacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis // Calcif. Tissu. Int.- 1999.- Vol.65.- P. 328-331.
16. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdickt W. et al. Prophylactic use of alphacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis // Osteoporosis Int. - 1999.- №9.- P.75-81.
17. Ringe J.D. Vitamin D metabolites in glucocorticoid-induced osteoporosis // Calcif.Tissue Int.-1997.- Vol.60.-P.124-127.
18. Sambrook P., Birmingham J. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin // N.Engl. J.Med.- 1993.- Vol.328, №24.-P.1747-1752.
19. Watson K. E., Bostrom K., Ravindaranathan R. et al. TGF- β and 25- hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cell calcify // J.Clin. Invest.- 1994.- Vol.93, №7.- P.2106-2113.

