

Величко А.В.¹, Ярец Ю.И.¹, Зыблев С.Л.², Дундаров З.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Velichko A.¹, Yarets Y.¹, Zyblev S.², Dundarov Z.²

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Показатели костного метаболизма у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек

Bone metabolism markers in patients with secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease

Резюме

Проанализированы клинические наблюдения и результаты обследования 122 пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП), находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦРМиЭЧ»). Все пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 42 (34,4%) пациента с ВГПТ легкой степени тяжести, 2-я группа – 61 (50%) пациент с ВГПТ средней степени тяжести и 3-я группа – 19 (15,6%) пациентов с ВГПТ тяжелой степени. Состояние костного обмена оценивали по концентрации остеокальцина и β -cross-laps. Функцию почек оценивали с помощью показателей β 2-микроглобулина и цистатина С. В результате исследования выявлено, что уровень показателей костного метаболизма возрастает с увеличением тяжести гиперпаратиреоза. Отмечался значимый рост остеокальцина и β -cross-laps во 2-й и 3-й группах по сравнению с пациентами 1-й группы. Наблюдался рост концентрации β 2-микроглобулина и цистатина С в группах с более тяжелым течением гиперпаратиреоза. Расстройства процессов метаболизма костной ткани имеют прямую связь с функциональной активностью нефронов и возникающих нарушений метаболизма при хронической болезни почек, коэффициент корреляции $r_s=0,99$ ($p<0,05$). Тяжесть расстройств ремоделирования костной ткани и нарушения метаболизма при хронической болезни почек имеет выраженную взаимосвязь с тяжестью гиперпаратиреоза, коэффициент корреляции $r_s=0,79$ ($p<0,05$). С целью своевременной коррекции возникших расстройств необходимо исследовать нарушения процессов костного метаболизма у пациентов с хронической болезнью почек в условиях развившегося вторичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, костный метаболизм, хроническая болезнь почек.

Abstract

Clinical observations and the results of examination of 122 patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) and chronic kidney disease were analyzed. The study was conducted at the Department of transplantation, reconstructive and endocrine surgery of the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus. The patients were divided into three groups: group 1 (n=42; 34.4%) included patients with mild SHPT, group 2 (n=61; 50%) – patients with moderate SHPT and group 3 (n=19; 15.6%) – patients with severe SHPT. Bone metabolism was evaluated with usage of osteocalcin and β -cross-laps measurement. Kidney function was estimated with usage of β 2-microglobulin and cystatin C level measurement. It was revealed that the level of bone metabolism markers increased according to the severity of hyperparathyroidism. The significant increasing of osteocalcin and β -cross-laps level was detected in group 2 and group 3 in comparison with the patients of group 1. The increase of the concentration of β 2-microglobulin and cystatin C was found out at the patients with the severe course of SHPT. Bone metabolism disorders had a direct correlations with the kidney functions and biochemical disorders markers at chronic kidney disease ($r_s=0.79$; $p<0.05$). The severity of bone remodeling and biochemical disorders at chronic kidney disease had an expressive correlation with the severity of hyperparathyroidism ($r_s=0.71-0.98$; $p<0.01$). It is necessary to estimate the markers of bone metabolism disorders at the patients with SHPT and chronic kidney disease for the early correction treatment.

Keywords: hyperparathyroidism, bone metabolism, chronic kidney disease.

■ ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – это реактивная гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) гиперфункционирующими и/или гиперплазированными клетками околощитовидных желез (ОЩЖ) в условиях длительной гиперфосфатемии. В отличие от первичного гиперпаратиреоза, функциональная активность ОЩЖ при ВГПТ остается в жесткой зависимости от регулирующего влияния внеклеточного кальция. Так, гипокальциемия вызывает повышение продукции и секреции ПТГ, увеличение концентрации кальция в сыворотке крови под влиянием медикаментозного лечения приводит к уменьшению поступления гормона из ОЩЖ в кровь [1, 2]. Вторичный гиперпаратиреоз нередко развивается на фоне хронической болезни почек (ХБП) [3, 4]. Патогенез ВГПТ у пациентов с ХБП основывается на длительной гипокальциемии, гиперфосфатемии и снижении концентрации кальцитриола [5]. Гипокальциемия при этом обусловлена недостаточным образованием активного метаболита витамина D3-кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) в поврежденных почках, в связи с чем нарушается всасывание кальция в кишечнике. Другими причинами ВГПТ, кроме ХБП, могут быть различные заболевания системы пищеварения, сопровождаемые синдромом мальабсорбции и приводящие к нарушению всасывания кальция в тонкой кишке (хронический неспецифический энтерит, глютенозависимая энтеропатия, хронический панкреатит, состояние после высокой резекции или экстирпации желудка, билиарный цирроз печени). В более редких случаях к развитию ВГПТ приводят алиментарные и наследственные факторы [2, 6, 7].

Наиболее интересными аспектами в патогенезе гиперпаратиреоза являются процессы поражения органов-мишеней. Поражение костной системы связано с усилением эндоостальной резорбции кости за счет активирования остеобластов [8]. Данные процессы приводят к гене-

рализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо [9]. В результате происходит потеря массы кости, что в свою очередь приводит к изменению микроархитектоники костной ткани и ее повышенной патологической ломкости [10]. С другой стороны, происходит усугубление нарушений метаболических процессов, возникающих на фоне развития поражения скелета. Это способствует развитию органических поражений почек при гиперпродукции паратгормона, что проявляется в первую очередь канальцевым эффектом, нефролитиазом и нефрокальцинозом [2].

В современной литературе, несмотря на высокий научный интерес, не полностью изучены процессы нарушения звеньев сложной регуляции фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ХБП и развившемся ВГПТ. Не определены маркеры костного метаболизма, наиболее точно выявляющие нарушения процессов ремоделирования кости в развившихся патологических условиях. При этом следует учитывать, что ни один из параметров и методов диагностики не является самостоятельным. Каждая методика имеет свои преимущества и недостатки, и для получения более достоверных данных необходимо комплексное клиническое и лабораторное обследование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели костного метаболизма у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) и определить влияние тяжести гиперпаратиреоза на уровень маркеров костной резорбции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы клинические наблюдения и результаты обследования 122 пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»). Возраст пациентов составлял от 19 до 71 года. Среди них было 72 мужчины (59%) и 50 женщин (41%). Клиническое исследование проведено с информированного согласия пациентов и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Все пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 42 (34,4%) пациента с ВГПТ легкой степени тяжести, 2-я группа – 61 (50%) пациент с ВГПТ средней степени тяжести и 3-я группа – 19 (15,6%) пациентов с ВГПТ тяжелой степени. Разделение пациентов проводилось на основании классификации гиперпаратиреоза по тяжести согласно рекомендациям K/DOQI Clinical Practice Guidelines [11].

Для оценки состояния костного обмена использовали определение в сыворотке крови обследуемых пациентов уровней остеокальцина и продуктов деградации коллагена I типа – перекрестно-связанных C-телопептидов β -cross-laps. Функцию почек оценивали с помощью показателей β 2-микроглобулина и цистатина C, определяемых также в сыворотке крови пациентов. Исследования выполняли на иммунохимическом и биохимическом модулях высокопроизводительного автоматического анализатора Cobas 6000 (c501, e604) с использованием диагностических наборов производства Roche Diagnostics (Германия).

За показатели нормы принимали установленные значения в соответствующих инструкциях к наборам (табл. 1).

Лабораторные исследования выполняли в клинко-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, GS-35F-5899H). Нормальность полученных данных определяли, используя тест Shapiro-Wilk's. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann – Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку) и корреляционный анализ по Spearman (для определения меры связи двух количественных параметров). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что уровень показателей костного метаболизма возрастает с увеличением тяжести ВГПТ (табл. 2). Так, концентрация остеокальцина была значимо в 5 раз выше во 2-й (300 [249,1; 300] нг/мл) и 3-й (300 [300; 300] нг/мл) группах по сравнению с пациентами 1-й группы (56,91 [17,46; 110,9] нг/мл) (Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = -8,72$ и Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = 6,31$ соответственно).

Уровень β -cross-laps также значимо возрастал во 2-й (1,91 [1,31; 2,43] нг/мл) и 3-й (4,17 [3,77; 5,09] нг/мл) группах пациентов по сравнению с 1-й группой (0,71 [0,38; 0,85] нг/мл) (Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = -8,57$ и Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = 6,21$ соответственно).

В группах с более тяжелым течением ВГПТ отмечался рост концентрации $\beta 2$ -микроглобулина и цистатина С. Так, показатель

Таблица 1
Пределы нормальных значений определяемых биохимических параметров крови пациентов

| Параметр | Возраст | Нормальные значения, единица измерения |
|---|-----------------|--|
| Остеокальцин | Женщины | |
| | Пременопауза | 11,0–43,0 нг/мл |
| | Постменопауза | 15,0–46,0 нг/мл |
| | Мужчины | |
| | 18–30 лет | 24,0–70,0 нг/мл |
| | 30–50 лет | 14,0–42,0 нг/мл |
| 50–70 лет | 14,0–46,0 нг/мл | |
| Перекрестно-связанные С-телопептиды коллагена I типа β -CrossLaps | Женщины | |
| | До 55 лет | <0,573 нг/мл |
| | Больше 55 лет | <1,008 нг/мл |
| | Мужчины | |
| До 70 лет | <0,704 нг/мл | |
| Больше 70 лет | <0,854 нг/мл | |
| $\beta 2$ -микроглобулин | – | 0,8–2,2 мг/л |
| Цистатин С | – | 0,47–1,1 мг/л |

β 2-микроглобулина во 2-й и 3-й группах равнялся 14,16 [13,64; 14,36] мг/л и 14,64 [14,61; 14,69] мг/л соответственно, что значимо превышало показатель пациентов 1-й группы, который равнялся 4,21 [2,88; 5,35] мг/л (Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = -8,6$ и Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = 6,21$ соответственно). Уровень цистатина С во 2-й группе равнялся 6,72 [6,06; 7,37] мг/л, а в 3-й группе составил 7,9 [7,82; 8,0] мг/л, что достоверно превышало концентрацию цистатина С у пациентов 1-й группы, равную 1,87 [1,59; 2,43] мг/л (Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = -8,57$ и Mann – Whitney U-test, $p < 0,001$; $z = 6,21$ соответственно) (табл. 2).

Проведенный анализ корреляций выявил сильную прямую связь тяжести ВГПТ и концентрации всех метаболитов ($r_s = 0,79$; $p < 0,05$). Кроме того, показатели костного метаболизма коррелировали с выраженностью метаболических расстройств при ХБП ($r_s = 0,71 - 0,98$; $p < 0,01$). Результаты корреляционного анализа представлены на рисунке.

В условиях развития и прогрессирования почечной недостаточности при ХБП, как известно, возникает гипокальциемия в связи с нарушением фосфорно-кальциевого обмена на фоне снижения количества функционирующих нефронов. С другой стороны, при ХБП возникает дефицит образующегося в проксимальных канальцах нефрона активной формы витамина D (кальцитриола). Недостаточность кальцитриола усугубляет гипокальциемию за счет снижения всасывания кальция в кишечнике, а также снижает активность специфических витамин-D-чувствительных рецепторов, расположенных на мембранах клеток околицитовидных желез. [12]. Данные процессы способствуют активации остеобластов с целью усиления минерализации костной ткани, что в свою очередь сопровождается изменением концентрации маркеров костного обмена. Одними из наиболее специфичных и информативных биохимических показателей костного кругооборота (формирования и резорбции кости) являются белок остеокальцин и перекрестно-связанный C-терминальный тепепептид коллагена I типа (β -cross-laps). Остеокальцин – важнейший неколлагеновый белок, вырабатываемый остеобластами. Из-за его короткого полупериода жизни в крови измерение остеокальцина в сыворотке крови отражает синтез нового белка и служит ценным маркером оценки костного метаболизма. Как уникальный продукт остеобластов он также представляет активность клетки, ответственной за формирование кости. Остеокальцин является чувствительным маркером для состояний, сопровождающихся повышенным костным кругооборотом, – гиперпаратиреоза. В связи с тем, что остеокальцин высвобождается также

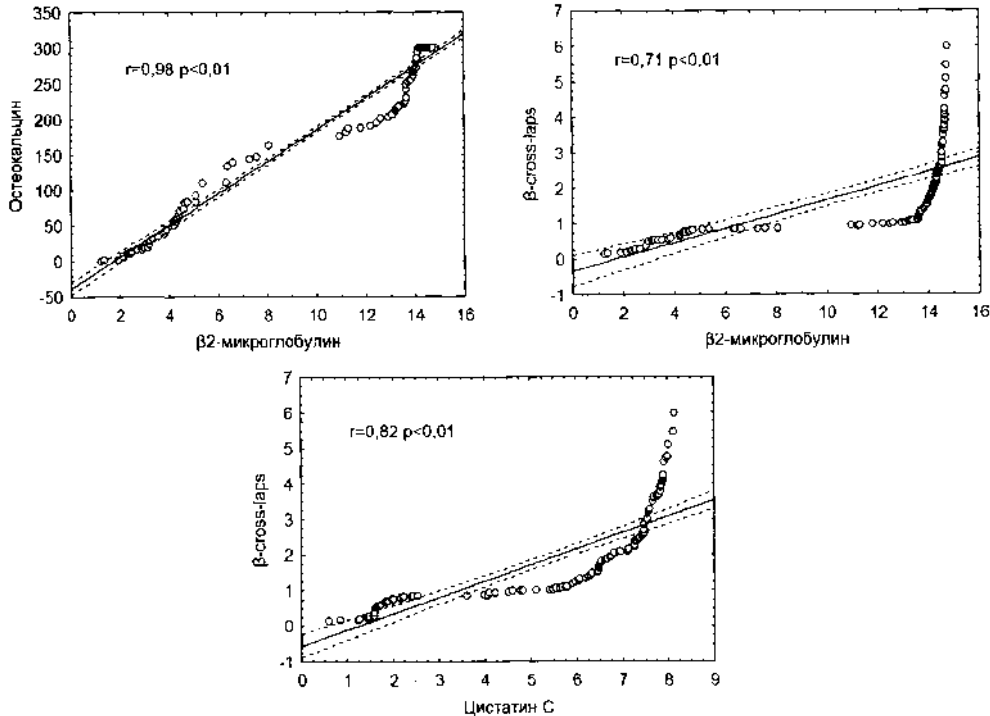
Таблица 2
Показатели метаболизма пациентов обследуемых групп (Me [LQ₃₃; UQ₇₇])

| Показатель | Группа | | |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
| β 2-микроглобулин, мг/л | 4,21 [2,88; 5,35] | 14,16 [13,64; 14,36]* | 14,64 [14,61; 14,69]** |
| Цистатин С, мг/л | 1,87 [1,59; 2,43] | 6,72 [6,06; 7,37]* | 7,9 [7,82; 8,0]** |
| Остеокальцин, нг/мл | 56,91 [17,46; 110,9] | 300 [249,1; 300]* | 300 [300; 300]** |
| β -CrossLaps, нг/мл | 0,71 [0,38; 0,85] | 1,91 [1,31; 2,43]* | 4,17 [3,77; 5,09]** |

Примечания:

* – значимые различия по сравнению с 1-й группой при $p < 0,001$;

** – значимые различия по сравнению со 2-й группой при $p < 0,001$.



Корреляционные связи показателей костного метаболизма и биохимических маркеров функции почек

и при деградации остеокластов, уровень этого белка в крови отражает в целом процесс формирования кости, состоящий из резорбции и образования новой кости. Чувствительным маркером резорбции также являются продукты деградации коллагена I типа – перекрестно-связанные С-телопептиды (β -cross-laps). Этот показатель указывает на фрагменты коллагена, которые образовались при деградации зрелого коллагена кости, тем самым делая его специфичным для оценки процесса резорбции кости, наблюдающегося при гиперпаратиреозе [13, 15].

В то же время высказываются предположения, что интенсивность костной резорбции при ХБП 5-й стадии уже максимальна [12]. Так, по нашим данным, наблюдается рост уровня маркеров костного метаболизма – остеокальцина и β -cross-laps, концентрация которых имеет сильную прямую корреляцию с показателями тяжести почечной недостаточности – цистатином С и β 2-микроглобулином: $r_s=0,99$ ($p<0,05$), на основании чего можно утверждать, что нарушение процессов метаболизма костной ткани имеет выраженную зависимость от тяжести нарушения почечного метаболизма. Как известно, β 2-микроглобулин является структурным компонентом молекул класса I HLA-системы, которые присутствуют на поверхности ядерных клеток, особенно лимфоцитов и моноцитов. Бета-2-микроглобулин нековалентно связывается с тяжелой цепью антигенов с тяжелой цепью класса I MHC на поверхности клетки, формируя полную молекулу HLA. Благодаря своему небольшому размеру β 2-микроглобулин быстро выводится из кровотока

исключительно через почки (полупериод жизни 40 мин), и 99,8% реабсорбируется проксимальными канальцами и катаболизируется до аминокислот. Поэтому нарушение клубочковой фильтрации вызывает повышение β 2-микроглобулина в сыворотке.

Цистатин С характеризуется постоянной скоростью эндогенной продукции, свободной фильтрацией клубочками, реабсорбцией (без секреции) почечными канальцами и отсутствием внепочечной экскреции, что делает его полезным маркером скорости клубочковой фильтрации и поражения почек. У пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации уровень цистатина С в сыворотке повышен. При этом цистатин С имеет явное преимущество перед стандартным исследованием креатинина в сыворотке крови, которое используется при ХБП. На уровень цистатина С не влияет масса мышц, питание, воспалительные процессы. Необходимо отметить, что цистатин С является наиболее ранним индикатором снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с креатинином сыворотки, который, как известно, не изменяется, пока скорость клубочковой фильтрации не падает на 50%. На современном этапе оценки функции почек при ХБП цистатин С является «золотым стандартом» определения скорости клубочковой фильтрации.

Развивающиеся при ХБП гипокальциемия, снижение синтеза активной формы витамина D (кальцитриола), гиперфосфатемия, аномальный кальциемический ответ костной ткани на действие паратгормона – условия, приводящие к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). По нашим данным, отмечен рост концентрации показателей тяжести почечной недостаточности (цистатин С и бета-2-микроглобулин) с увеличением тяжести ВГПТ, которые имеют сильную прямую корреляционную взаимосвязь: $r_s=0,91$ ($p<0,05$). Это указывает на выраженную зависимость степени ХПБ и тяжести ВГПТ. Также, по нашим данным, имеется сильная прямая корреляционная зависимость концентраций маркеров метаболизма костной ткани с тяжестью ВГПТ: $r_{s(\text{остеокальцин})}=0,85$ ($p<0,05$), $r_{s(\beta\text{-Cross laps})}=0,91$ ($p<0,05$). Это подтверждает связь тяжести вторичного гиперпаратиреоза и расстройства костного метаболизма, что согласуется с данными литературы [12].

Следовательно, степень метаболических расстройств, связанных с ХБП, и выраженность нарушения процессов ремоделирования кости зависят от тяжести гиперпаратиреоза. Из сказанного следует, что процессы костного метаболизма находятся под сложным многоступенчатым контролем. Можно предположить, что количество функционирующих нефронов и тяжесть развивающегося ГПТ имеют синдром взаимного отягощения по отношению к активности процессов ремоделирования костной ткани.

■ ВЫВОДЫ

1. Нарушения процессов костного метаболизма имеют выраженную прямую связь с функциональной активностью нефронов и развивающимися метаболическими расстройствами при хронической болезни почек, коэффициент корреляции ($r_s=0,71-0,98$; $p<0,01$).
2. Тяжесть расстройств ремоделирования костной ткани и нарушения метаболизма при хронической болезни почек имеет выраженную связь с тяжестью вторичного гиперпаратиреоза, коэффициент корреляции $r_s=0,79$ ($p<0,05$).

3. Изучение взаимосвязи активности процессов костного метаболизма у пациентов с хронической болезнью почек в условиях развившегося вторичного гиперпаратиреоза является необходимым для своевременной коррекции возникших расстройств.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Farhutdinova L. (2010) Pervichnyj giperparatireoz: problemy i puti resheniya [Primary hyperparathyroidism: problems and solutions]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*, vol. 1, pp. 65–70.
2. Golohvastov N. (2003) *Giperkal'ciemiya. Pervichnyj giperparatireoz* [Hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism]. Sankt-Peterburg: Gipokrat.
3. Shhegolev A., Filipcev P., Larin A., Pyashin V. (2009) Vtorichnyj giperparatireoz pri hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti [Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure]. *Lechebnoe delo*, vol. 2, pp. 75–79.
4. Dorsch O. (2007) Use of cinacalcet in a patient on long-term dialysis with end-stage renal failure and refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 22, pp. 637–640.
5. Samohvalova N., Majstrenko N., Romashhenko P. (2013) Programmnyj podhod k lecheniyu vtorichnogo giperparatireoza pri hronicheskoj bolezni pochek [A software approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease]. *Hirurgiya organov endokrinnoj sistemy*, vol. 172, no 2, pp. 43–46.
6. Voronenko I., Mokrysheva N., Rozhinskaya L., Syrkin A. (2008) Narushenie uglevodnogo i zhirovogo obmena pri pervichnom giperparatireoze [Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in primary hyperparathyroidism]. *Ozhirenie i metabolism*, vol. 4, pp. 18–24.
7. Pamputis S., Aleksandrov Yu., Lopatnikova E. (2014) Znachenie vitamina D v diagnostike i lechenii giperparatireoza [The value of vitamin D in the diagnosis and treatment of hyperparathyroidism]. *Al'manah klinicheskoy mediciny*, vol. 32, pp. 56–60.
8. Dedov I., Rozhinskaya L., Mokrysheva N., Vasil'eva T. (2010) E'tiologiya, patogenez, klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie pervichnogo giperparatireoza [Etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism]. *Osteoporoz i osteopatii*, vol. 1, pp. 13–18.
9. Kaji H., Nomural N., Yamauchi M., Chihara K., Sugimoto T. (2006) The usefulness of bone metabolic indices for the Prediction of changes in Bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm metabes*, vol. 38, no 6, pp. 87–92.
10. Bart L., Clarke M.D. (2000) Primary Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism. *Hospital physician*, vol. 2, part 1, pp. 2–12.
11. National kidney Foundation (2003) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis*, vol. 42, pp. 1–202.
12. Vetchinnikova O. (2013) Giperparatireoz pri hronicheskoj bolezni pochek [Hyperparathyroidism in chronic kidney disease] *E'ffektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya. Specvyпуск «Izbrannye voprosy nefrologii»*, vol. 44, pp. 26–39.
13. Nasonov E., Skripnikova I., Nasonova V. (1997) Problema osteoporoza v revmatologii [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: STIN. (in Russian).
14. Marks V., Cantor Th., Mesko D., Pullmann R., Nosalova G. (2002) Blood – Plasma – Serum. *Differential diagnosis by laboratory medicine*, Berlin: Springer, Heidelberg, pp. 319–320.
15. Okabe R., Nakatsuka K., Inaba M., Miki T., Naka H., Masaki H., Moriguchi A., Nishizawa Y. (2001) Clinical evaluation of the elecsys β -CrossLaps Serum assay, new assay for degradation products I type collagen C-telopeptides. *Clinical Chemistry*, vol. 47, no 8, pp. 1410–1414.

Поступила в редакцию 17.09.2015
Контакты: velichkoav@rambler.ru

Received 17.09.2015
Contacts: velichkoav@rambler.ru