

УДК 616.71-007.234- 06:[616.233-002-036.12+616.24-007.63]-092

Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова, Е.Е. Петешова, Б.И. Гельцер

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПУЛЬМОНОГЕННЫХ ОСТЕОПЕНИЙ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой проф. Б.И. Гельцер)*

РЕЗЮМЕ

Установлено, что снижение плотности костной ткани диагностируется у 78% пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ). Частота выявления остеопороза (ОП) была выше при эмфиземе легких, чем при хроническом обструктивном бронхите, а степень снижения костной плотности в значительной мере определяется выраженностью бронхиальной обструкции. В 73,6% случаев встречается усиление костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и дефицитом массы тела частота ОП достоверно выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела. Наличие тесных корреляционных отношений между провоспалительными цитокинами, плотностью кости и маркерами костного метаболизма у больных ХОБЛ определяют значительную роль цитокиноопосредованных механизмов в патогенезе пульмоногенных остеопений

SUMMARY

E.A.Kochetkova, M.V.Volkova, E.E.Peteshova,
B.I.GeltserPATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS
OF PULMONARY OSTEOPENIA

78% of patients with chronic obstructive pulmonary diseases had bone tissue density decrease. Osteoporosis incidence was higher in patients with pulmonary emphysema than in those with chronic obstructive bronchitis. Decrease in bone tissue density was related to bronchial obstruction. 73,6% of patients had increased bone resorption with relatively stable bone formation. Osteoporosis as significantly more common in patients with body weight deficit than in patients with normal body weight index.

The fact that proinflammatory cytokines are correlated with bone density and bone metabolism indices in patients with COPD accounts for cytokine-induced mechanisms role in pathogenesis of pulmonary osteopenia

Физиологический смысл ремоделирования кости состоит в ее постоянном обновлении для сохранения механической резистентности костного матрикса, в свою очередь являющейся основой функциональной

адаптации костной ткани к повседневной нагрузке [1]. Костный обмен протекает при участии остеокластов (ОК), которые отвечают за резорбцию старого кальцифицированного матрикса, и остеобластов (ОБ), занимающих центральное место в процессах синтеза костной ткани [6].

Ремоделирование кости является сложным, непрерывно протекающим процессом [5] и в нормально функционирующем организме опосредуется сопряженной деятельностью ОК и ОБ, функциональная активность которых регулируется целым комплексом системных и локальных механизмов. Их срыв приводит к дисбалансу между процессами формирования и резорбции реакция костной ткани на предъявляемые воздействия выходит за пределы физиологических параметров. Все это нарушает количественный и качественный состав костной ткани, способствует развитию остеопороза (ОП) и связанных с ним переломов [6].

Наиболее информативным способом оценки костного метаболизма является определение уровня энзимов, отражающих остеобластическую и остеокластическую активность. Исследование последних в клинической практике применяется для идентификации больных с быстрой потерей костной массы и определения вида и скорости костного обмена, что имеет существенное значение для уточнения патогенетических механизмов различных форм ОП, выбора адекватного лечения и контроля за его эффективностью.

В последние годы достигнуты определенные успехи в понимании патофизиологических механизмов первичных и вторичных форм ОП [11, 12]. Среди последних особое место принадлежит изменениям костного обмена при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ). Так, по нашим данным у 75,9% больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) развивается остеопенический синдром [3]. В патогенезе пульмоногенных остеопений, помимо известных резорбтивных эффектов глюкокортикоидов (ГК), используемых в терапии некоторых вариантов ХОБЛ, известное значение принадлежит другим, не ятрогенным факторам: гипоксии, измененному профилю цитокинов, гиподинамии, миопатии и др. [2, 7, 17]. Вместе с тем, исследование этой проблемы носит пока фрагментарный характер, что побудило нас к более детальному анализу некоторых ее аспектов.

Цель работы состояла в комплексной оценке цитокинового профиля, биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани в сопостав-

лении с ее плотностью для выяснения особенностей костного метаболизма при основных вариантах ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследовано 95 пациентов с ХОБЛ (30 женщин, 65 мужчин), средний возраст которых составил $54,2 \pm 1,4$ года, длительность болезни от 4 до 22 лет. При постановке диагноза мы руководствовались рекомендациями Европейского респираторного союза (уровень снижения объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) по отношению к должным величинам) [21]. Легкая форма ХОБЛ (1 группа – ОФВ₁ > 70% от должных величин) диагностирована у 21 пациента, среднетяжелая (2 группа – ОФВ₁ 50-69%) – у 44, тяжелая (3 группа – ОФВ₁ < 50%) – у 30 пациентов.

По известным клинико-функциональным критериям было верифицировано 2 основных клинических варианта ХОБЛ: преимущественно эмфизематозный и бронхитический [9]. В клинической картине первого (57 больных) доминировали проявления эмфиземы легких (ЭЛ). Второй вариант (38 больных) характеризовался типичными признаками ХОБ.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) у всех обследованных проводилась на спироанализаторе "Spirosift-500" (Fucuda, Япония); для определения обратимости бронхиальной обструкции применялась разгрузочная проба с ингаляцией 200 мкг сальбутамола, которая считалась положительной при приросте ОФВ₁ на 12% и более [8].

Из обследования были исключены лица, в качестве базисной терапии получающие ГК терапию, имеющие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на костный метаболизм. До начала обследования пациенты не получали антирезорбтивной терапии.

Плотность костной ткани (ПКТ) измеряли методом ультразвуковой денситометрии на аппарате "Sound Scan Compact" (Myriad Ultrasound System LTD, Израиль) и выражали 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 (преклинический ОП) – от -1SD до -2,5SD, клинически выраженный ОП – при SD менее -2,5. 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 [5].

О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования (общей щелочной фосфатазы - ОЩФ, остеокальцина - ОКЦ - неколлагенового протеина, синтезируемого ОБ, специфично для костной ткани) и маркеров резорбции кости (CrossLaps - CL - компонента С-терминального телопептида коллагена I типа). У всех пациентов исследовали также базальную секрецию паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови. Кровь забирали из локтевой вены утром после 12-часового голодания. Опре-

деление активности ОЩФ проводили на биохимическом анализаторе "COBAS MIRA S" (Швейцария) и выражали в ЕД/л. Содержание ОКЦ, CL, ПТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "HOFFMAN LA ROSHE" (Швейцария) на аппарате "ELECSIS" той же фирмы.

Определение интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, тумор-некротического фактора – TNF- α) проводили с помощью реактивов фирмы «R & D Diagnostics Inc.» (USA) методом иммуноферментного анализа в сандвич-варианте, согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов (нг/мл) проводили путем построения калибровочной кривой с помощью специальной компьютерной программы. Индекс массы тела (ИМТ) пациентов вычисляли по общепринятой формуле: ИМТ = масса тела в килограммах / квадрат роста в метрах. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали на персональном компьютере в программе Microsoft Excel с использованием пакета статистической обработки данных.

Результаты и обсуждение

Исследование ПКТ показало, что у большинства больных ХОБЛ развивается остеопенический синдром различной степени выраженности. Так, в целом по группе снижение ПКТ выявлено у 74 (77,8%) больных. Причем остеопения диагностирована в 51,5% случаев, клинически выраженный ОП в 16,8%, тяжелый ОП – в 9,4%. Спонтанные переломы имели место у 16,8% обследованных. Наиболее часто переломы локализовались в грудном отделе позвоночника и ребрах. Значительно реже наблюдались переломы периферических костей скелета, что подтверждает данные о том, что при ОП поражаются кости с trabecularной структурой [14, 22].

Наиболее значительным фактором, определяющим степень снижения ПКТ, была выраженность вентиляционных нарушений (табл.). Нами установлено, что нарастание степени снижения ОФВ₁ сопровождается закономерным уменьшением ПКТ ($r = -0,86$, $p < 0,01$). У всех больных с легким течением ХОБЛ, где уровень ОФВ₁ составил $80,6 \pm 2,2\%$, денситометрические показатели находились в пределах нормы, но были достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,05$). Показатели ПКТ во 2 и 3 группах (ОФВ₁, соответственно $64,3 \pm 1,7\%$ и $35,7 \pm 1,8\%$) были в диапазоне, характерном для остеопении, достигая минимальных значений в последнем случае. В зависимости от клинической формы ХОБЛ имели место и определенные различия в структуре остеопенического синдрома. Так, по данным ультразвуковой денситометрии у 24,5% пациентов с ХОБ показатели ПКТ соответствовали нормальным значениям, у 64,9%

Таблица

Уровень ПКТ и маркеры костного метаболизма у больных ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	ПКТ, Т-критерий, SD	ОЩФ, ЕД/л	ОКЦ, нг/мл	СL, нг/мл
Контроль	0,7±0,3	64,2±2,4	33,12±1,6	0,289±0,08
Легкая	-0,6±0,4*	37,8±3,0**	39,33±2,2*	0,558±0,07**
Средняя	-1,4±0,1**	38,4±3,09**	28,19±2,6*	0,649±0,08**
Тяжелая	-2,2±0,3***	37,5±2,3**	32,9±2,3 н/д	0,944±0,006***

Примечание: звездочками обозначена достоверность различий по отношению к контрольным значениям: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

выявлена остеопения и лишь у 12,2% - ОП. В то же время все больные ЭЛ имели отклонения в сторону снижения ПКТ, причем в 57,8% случаев до уровня остеопении, в 42,2% - до уровня ОП. Несмотря на отсутствие существенных различий в частоте выявления преклинического ОП в обеих группах, при ЭЛ значительно возрастает число больных со снижением костной плотности, характерным для клинически выраженного ОП. При этом у основной части больных ЭЛ диагностирован тяжелый ОП, осложненный переломами.

Анализ изменений биохимических маркеров костного метаболизма существенно расширяет представления о патофизиологических механизмах остеопенического синдрома у больных ХОБЛ. Установлено, что у обследованных концентрация СL резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 3 раза. При этом степень повышения данного маркера также зависела от клинического варианта ХОБЛ: концентрация СL была максимальной у пациентов с ЭЛ (0,944±0,04 нг/мл, при ХОБ - 0,646±0,06 нг/мл, p<0,01).

По данным литературы известно, что СL надежно характеризует выраженность остеопенического синдрома и имеет важное значение для идентификации больных с быстрой потерей костной массы [18, 22]. Это подтверждается и в нашем исследовании. Так, установлена тесная обратная корреляционная зависимость между уровнем СL и значением ПКТ как при ХОБ (r=-0,64, p<0,05), так и при ЭЛ (r=-0,78, p<0,01). Резкое увеличение данного показателя в сыворотке крови и его более тесная взаимосвязь со снижением ПКТ при ЭЛ свидетельствует и о более выраженной костной резорбции у данной категории больных. Анализ изменений концентрации СL в зависимости от тяжести ХОБЛ показал ее закономерное снижение по мере уменьшения ОФВ₁ (r=-0,72, p<0,01). Так, максимальный уровень данного показателя зарегистрирован у пациентов 3 группы, характеризующихся резким ограничением вентиляционной функции легких. Следовательно, усугубление респираторных нарушений при ХОБЛ сопровождается достоверным увеличением костных потерь.

Средние значения сывороточного ОКЦ по всей группе больных ХОБЛ достоверно не отличался от таковых в контроле (p<0,05), что указывает на сохранение функции ОБ. Однако, внутрigrупповой анализ показал различия в поведении данного показателя.

Так, у больных с ЭЛ наблюдалась тенденция к снижению ОКЦ по сравнению с контрольными значениями (p>0,05), в то время как при ХОБ его концентрация превышала аналогичный параметр в контроле (p<0,05). Имелась определенная динамика изменения ОКЦ и в зависимости от тяжести ХОБЛ. При легкой форме содержание ОКЦ превышало контрольные значения (39,3±2,2 нг/мл, p<0,05), а при среднетяжелом течении его концентрация была существенно ниже, чем при тяжелом (p<0,05). Вероятно, данный феномен объясняется значительным разбросом индивидуальных значений ОКЦ в сыворотке крови. При этом обращают на себя внимание особенности взаимосвязей ОКЦ и СL, которые группируются в несколько вариантов. Так, у 15 (15,8%) пациентов имело место отчетливое повышение обоих показателей по сравнению с контрольными значениями (ОКЦ - 48,96 ±4,9 нг/мл, p<0,05, СL - 0,827±0,1 нг/мл, p<0,01). У 10 (10,5%) пациентов снижение уровня ОКЦ сопровождалось увеличением концентрации СL. Среди остальных пациентов (73,6%) показатели ОКЦ не отличались от контрольных значений, а СL был повышен.

Своеобразный профиль маркеров костного метаболизма при ХОБЛ свидетельствует о различной направленности и интенсивности костного ремоделирования, которое в первом случае связано с симметричным усилением процессов резорбции и формирования, а во втором - сопровождается ослаблением созидания кости на фоне усиления ее потерь. В остальных случаях имеет место третий вариант нарушений костного ремоделирования, который ассоциирован с интенсификацией костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании.

Активность ОЩФ в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой была снижена (37,64±1,7 ЕД/л и 64,2±2,4 ЕД/л соответственно, p<0,01), но ее уровень ни в одном случае не выходил за пределы нормативных значений. Не отмечено отклонений от нормы и в базальной секреции ПТГ, а также внутрigrупповых различий по данному параметру.

Среди возможных причин нарушения процессов костного ремоделирования при ХОБЛ обсуждается и дефицит массы тела, который считают сильной детерминантой костной плотности [7, 10]. Известно, что по мере утяжеления ХОБЛ, нарастании дыхательной недостаточности на первый план в клиниче-

ской симптоматике выходят ее осложнения, связанные с усилением катаболических процессов, одним из проявлений которых является значительная потеря массы тела, миопатия и др. [9]. В связи с этим у пациентов с ХОБЛ была рассмотрена зависимость плотности кости от ИМТ. Диапазон данного показателя у обследованных находился от 17,9 до 23,8 кг/м². В зависимости от значения ИМТ все больные были ранжированы на 3 группы. С ИМТ в диапазоне от 17,5 до 18,4 кг/м², соответствующим дефициту массы тела, было 9 (9,5%) человек; с ИМТ=18,5-19,4 кг/м², соответствующим пониженному питанию – 27 (28,4%). Нормальное соотношение роста и массы тела наблюдалось у 59 (62%) пациентов (ИМТ выше 19,5 кг/м²). Необходимо отметить, что для больных ХОБЛ характерен более высокий показатель ИМТ (19,6±0,2 кг/м²) по сравнению с таковым при ЭЛ (18,1±0,1 кг/м², p<0,01). Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и дефицитом массы тела (ИМТ=17,8±0,1) частота ОП достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ (p<0,001), а при пониженном питании усредненные денситометрические показатели соответствуют остеопении. Выявлена тесная отрицательная зависимость между ИМТ и концентрацией СЛ в сыворотке крови (r=-0,74, p<0,01). Следовательно, низкий ИМТ можно считать дополнительным фактором риска развития остеопенического синдрома при ХОБЛ.

Комплексный анализ ПКТ и биохимических маркеров показал, что у большинства больных минимальные значения костной плотности совпадают с соответствующими патологическими сдвигами в костном метаболизме. Крайними проявлениями этих изменений являются остеопоретические переломы. Вместе с тем у 7 больных ХОБЛ, имевших переломы различной локализации, снижение ПКТ не достигало денситометрических критериев клинически выраженного ОП, но концентрация СЛ в сыворотке крови была повышенной. Вероятно, увеличение костной резорбции существенно увеличивает риск переломов независимо от исходно, часто высокой ПКТ, что согласуется с данными других исследований [5, 18, 22]. Это можно объяснить тем, что хрупкость кости при ОП определяется не только ее плотностью, но в значительной мере нарушениями микроархитектоники костной ткани, выраженность которых можно оценить с помощью биохимических маркеров костной резорбции [5]. Таким образом, маркеры костного метаболизма являются надежными предикторами не только темпа потери кости, но и риска развития переломов.

В последние годы появились новые данные, касающиеся связи между медиаторами воспаления, к которым относят некоторые цитокины и ОП. Полагают, что цитокины играют важную роль не только в инициации воспалительного процесса, но и в регуляции активности ОК и ОБ [4, 12]. Поэтому иммунопатологические механизмы, которые занимают определенное место и в патогенезе ХОБЛ, рассматриваются

с точки зрения их возможного влияния на ремоделирование костной ткани [13, 20]. В ответ на гипоксию в сыворотке крови увеличивается концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF-α. По мнению ряда авторов, данные цитокины инициируют остеокластопосредованную резорбцию, причем ИЛ-1β является одним из самых мощных ее стимуляторов [5, 12, 20]. Нами установлена тесная корреляция данного показателя с ПКТ (r=-0,71, p<0,01) и с маркером костной резорбции СЛ (r=0,62, p<0,01). Аналогичный уровень корреляционных отношений с ПКТ и СЛ отмечен и для ИЛ-6, увеличение концентрации которого по мере утяжеления ХОБЛ было максимальным. Заметно повышалась в крови и концентрация TNF-α, которая достигала пиковых значений при тяжелой форме ХОБЛ. Интересно отметить, что у больных с ЭЛ этот показатель был достоверно выше, чем при ХОБЛ (p<0,01). Известно, что TNF-α относят к молекулярным маркерам миопатий (кахексиам), одновременно он занимает и важную роль в процессе резорбции костной ткани [19]. Более значительная потеря массы тела у больных с ЭЛ на фоне более заметных костных потерь связана, очевидно, и с цитокин-опосредованными механизмами, что подтверждается корреляционными связями TNF-α с ПКТ (r=-0,74, p<0,01), ИМТ (r=-0,84, p<0,001) и СЛ (r=0,71, p<0,01). Интересно, что повышение ИЛ-8 у всех пациентов ХОБЛ коррелирует только со значением ОКЦ (r=-0,55, p<0,05) и не взаимосвязано с уровнем СЛ. На сегодняшний день способность сывороточного ИЛ-8 влиять на костную резорбцию не доказана, а его участие в процессе костного ремоделирования носит дискуссионный характер [7, 16]. По-видимому, цитокин-опосредованная костная резорбция связана не столько с парциальной гиперцитокинемией, а в большей степени обусловлена их системным синергическим действием на костную ткань [4], что имеет место при ХОБЛ.

Выводы

1. По результатам ультразвуковой остеоденситометрии снижение плотности костной ткани диагностируется у 78% пациентов с ХОБЛ. Преклинический остеопороз (osteopenia) имеет место у 51,5% больных, а клинически выраженный остеопороз – у 16,8%. Частота выявления остеопороза выше при эмфиземе легких, чем при хроническом обструктивном бронхите. Степень снижения костной плотности в значительной мере определяется выраженностью бронхиальной обструкции.
2. Анализ маркеров костного метаболизма позволил установить несколько вариантов нарушений костного ремоделирования. Усиление костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании встречается у 73,6% больных, усиление процессов резорбции и формирования – у 15,8%, интенсификация резорбции и ослабление костного формирования – у 10,5%.
3. Индекс массы тела является дополнительным маркером остеопенического синдрома при ХОБЛ,

что подтверждается тесными корреляционными связями между данным показателем и плотностью костной ткани.

4. Наличие тесных корреляционных отношений между провоспалительными цитокинами, костной плотностью и маркерами костного метаболизма у больных ХОБЛ подчеркивают значительную роль цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе пульмоногенных остеопений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани / А.С.Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В.Суханов, В.Г.Емельянов.- СПб.- 1998.- 257 с.
2. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз // Тер. арх.- 2000. - №11.- С.74-77.
3. Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Оценка состояния костной ткани при хроническом обструктивном бронхите // Остеопороз и остеопатии.- 2000.- №3.- С.10-12.
4. Насонов Е.Л., Гукасян Д.А., Насонова Н.Б. Иммунология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные // Остеопороз и остеопатии.- 2000.- №2.- С. 4-7.
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.Л. Проблема остеопороза в ревматологии.- М.: Стин, 1997. - 429 с.
6. Некачалов В.В. Патология костей и суставов.- СПб.- 2000.- 285 с.
7. Риггз Б. Лоренс, Мелтон III Л. Джозеф. Остеопороз, диагностика, лечение.- СПб, 2000. - 558 с.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.- М.: Агар, 1997.- 431 с.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М, 1998.- 522 с.
10. Engelen M.P., Schols A.M., Doel J.D. et al. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema // Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.- 2000.- Vol. 22, №1.- P.26-33.
11. Erisker E.F., Langdahl B.L. The pathogenesis of

osteoporosis // Horm.Res.- 1997.- Vol.48.- P.78-82.

12. Ershler W.B., Harman S.M., Keller E.T. Immunologic aspects of osteoporosis // Dev.Comp.Immunol.- 1997.- Vol.21.- P.487-499.

13. Silka R.L., Weinstein R.S., Bellido T. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines // J.Bone Miner.Res.- 1998.- Vol.13.- P.793-802.

14. Johnell M.D. The Socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st Century // Am.J.Med.- 1997.- Vol.103 (2A).- P.20-26.

15. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence / Y.Hirano, H.Kishimoto, H.Hagino, R.Teshima // J.Bone Miner. Metab.- 1999.- Vol.17.- P.119-124.

16. Kanazawa H., Kurihara N., Otsuka T. et al. Clinical significance of serum concentration of interleukin 8 in patients with bronchial asthma or chronic pulmonary emphysema // Respiration.- 1996.- Vol.63, №4.- P.236-240.

17. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a risk factor of osteoporosis / V.Kolaczowska, D.Rutkowska, T.Piorunek, L.Majka // Eur.Res.J.- 1998. - Vol.12. - P.19.

18. Looker A.C., Bauer D.C., Chesnut III C.H. et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions // Osteoporosis Int. - 2000.- Vol.11.- P.467-480.

19. Rennard S. I., Romberger D. J., Spurzem J. R. Mechanism of airflow obstruction: role of cells and mediators // Monaloli.Arch.Chest. Dis.- 1993.- Vol.48, №5.- P.407-410.

20. Ritas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6, and TNF- α // Calcif. Tissue Int.-1999.- Vol.64.- P.1-7.

21. Siafakas N. M., Vermeire P., Pride N. B. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur.Respir.J.- 1995.- Vol.8.- P.1398-1420.

22. Smith B.J., Phillips P.J., Heller R.F. Asthma and obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review // Respirology.- 1999.- Vol.4.- P.101-109.

