

ЛИТЕРАТУРА

1. Изменение электролитного состава и осмолярности бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой [Текст]/Т.В.Воскобойник: автореф. дис. ... канд.мед.наук.-Л.,1989.
2. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипотонических гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии [Текст]/П.П.Горбенко, И.В.Адамова, Т.М.Синицына//Тер.архив.-1996.-№8.-С.24-28.
3. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания [Текст]/Н.Н.Канаев//Руководство по клинической физиологии дыхания/под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.-Л.: Медицина,1980.-С.21-36.
4. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей у здоровых людей [Текст]/А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.5.-С.11-18.
5. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma [Text]/Chetta A. [et al.]/Am.J.Respir.Crit.Care Med.-1996.-Vol.153.-P.910-917.
6. Osmotic extraction of hypotonic fluid from the lungs [Text]/R.M.Effros//J.Clin.Invest.-1974.-Vol.54.-

P.935-947.

7. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates [Text]/ Effros R.M. [et al.]/Am.J.Respir.Crit.Care Med.-2002.-Vol.165.-P.663-669.
8. Guidelines for standardization of bronchial challenges with non-specific bronchoconstricting agents [Text]/N.M.Eiser, K.F.Kerrebijn, P.H.Quanjer//Bull. Eur. Physiopath. Respir.-1983.-Vol.19.-P.495-514.
9. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and hyper-ventilation with cold air in asthma [Text]/L.M.Fabbri, K.E.Mapp, D.J.Hendrick//Ann. Aller.-1984.-Vol.53,-N2.-P.172-177.
10. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and cold-air hyperventilation challenge in asthmatic patients [Text]/ Lemire T.S. [et al.]/Chest.-1989.-Vol.95.-P.958-961.
11. Inhaled ultrasonically nebulized distilled water decreases exhaled nitric oxide in asthma [Text]/Maniscalco M. [et al.]/Lung.-2002.-Vol.180.-P.319-326.
12. Effect of ultrasonically nebulized distilled water on airway epithelial cell swelling in guinea pigs [Text]/ Mochizuki H. [et al.]/J.Appl.Physiol.-1999.-Vol.86.-P.1505-1512.
13. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols [Text]/C.M.Smith, S.D.Anderson//J.Allergy Clin.Immun.-1989.-Vol.84.-Part 1-2.-P.781-790.



УДК 606.71-007.234: 616.24

Е.А.Кочеткова, М.В.Волкова, О.Ю.Григорьева, Б.И.Гельцер

ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключалась в изучении кальций-фосфорного обмена и плотности костной ткани в зависимости от клинического варианта и степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследовано 120 пациентов с ХОБЛ. Группу I составили 42 пациента с эмфиземой легких, 2 группу – 73 пациента с хроническим бронхитом. Изучены плотность костной ткани методом ультразвуковой денситометрии на аппарате “SoundScan Compact” (Myriad, Израиль) и состояние кальций-фосфорного обмена. Результаты костной плотности оценивались в величинах стандартного отклонения от пика костной массы. У пациентов с эмфиземой легких остеопенической синдром выявлялся достоверно чаще, чем во II группе. Определяющими факторами, влияющими на состояние костной ткани и кальций-фосфорный обмен, при ХОБЛ являются клиниче-

ская форма заболевания и степень выраженности бронхиальной обструкции, причем степень нарушений увеличивалась по мере усугубления нарушений в системе протеаз-антипротеаз. Таким образом, нарушение кальций-фосфорного обмена при ХОБЛ приводит к изменению костного метаболизма и развитию остеопороза.

SUMMARY

E.A.Kochetkova, M.V.Volkova,
O.Yu.Grigorieva, B.I.Geltzer

**BONE TISSUE DENSITY
CALCIUM-PHOSPHORUS EXCHANGE IN
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE**

The purpose of the research was to study calcium-phosphorus exchange and bone tissue density in patients with mild and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 120 pa-

tients with COPD were examined. Group 1 included patients with lung emphysema, group 2 – 73 patients with chronic bronchitis. We used ultrasound densitometry (“SoundScan Compact”, Myriad, Israel) to study bone tissue density. Bone tissue indices were evaluated in standard deviation units from bone tissue peak. Osteopenia syndrome was found more often in patients with lung emphysema than in patients in the 2 group. The main factors contributing to bone tissue state and calcium-phosphorus exchange were clinical form of the disease and bronchial obstruction extent with protease-antiprotease system disturbances in increasing the severity of the disease. Thus, calcium-phosphorus exchange disturbance in patients with COPD leads to changes in bone metabolism and osteoporosis development.

Уникальная роль кальция в обеспечении структуры костной ткани и регуляции внутриклеточных процессов показана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [9, 10]. Уровень кальция в сыворотке крови отражает гомеостаз кальция в организме и является одним из самых жестких констант в физиологических условиях [3]. В отличие от кальция концентрация фосфора в крови колеблется в широких физиологических пределах.

Нарушение кальций-фосфорного обмена при ХОБЛ объясняется, прежде всего, особенностями патофизиологических изменений заболевания, а именно дисбалансом между активностью стрессирующих факторов и состоянием стресслимитирующих систем, приводящим к истощению резерва компенсаторно-приспособительных механизмов, и как следствие, к нарушению кальцийрегуляторных систем [1, 6]. Реакция кальций-фосфорного обмена на предъявляемые воздействия выходит за пределы физиологических параметров. Предотвратить снижение содержания кальция во внеклеточной жидкости в условиях хронического отрицательного кальциевого баланса вследствие нарушения адаптационных процессов способна только усиленная резорбция кости, но к сожалению ценой прогрессирующей остеопении [7]. Отсутствие единого мнения об изменении костной плотности и состоянии кальций-фосфорного обмена при ХОБЛ побудило нас к проведению настоящего исследования.

Цель исследования: изучение показателей кальций-фосфорного обмена и плотности костной ткани в зависимости от клинического варианта и степени тяжести ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы 120 пациентов с ХОБЛ (76 мужчин и 44 женщины), находившихся на амбулаторном наблюдении и обследовании в Краевом центре профилактики и лечения остеопороза КБ ГУ “ДВОМЦ МЗ РФ”. Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 2,3$ года. При постановке диагноза мы руководствовались рекомендациями Европейского респираторного союза (уровень снижения объема форсированного выдоха за 1с – ОФВ₁ по отношению к должным ве-

личинам) [4].

По известным клинко-функциональным критериям было верифицировано 2 основных клинических варианта ХОБЛ: преимущественно эмфизематозный и бронхитический [4]. В клинической картине первого (42 больных) доминировали проявления эмфиземы легких (ЭЛ). Второй вариант (78 больных) характеризовался типичными признаками хронического обструктивного бронхита (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 более чем на 15%.

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.

Для измерения плотности костной ткани мы применяли метод ультразвуковой денситометрии с помощью аппарата “Sound Scan Compact” (Myriad Ultrasound System LTD, Израиль). Состояние плотности костной ткани (ПКТ) оценивали в величинах стандартного отклонения (SD) от нормального пика костной массы (Т-критерий). По рекомендации ВОЗ за норму принимали отклонения менее чем на 1 SD, значения <-1 SD, но $>-2,5$ SD оценивались как остеопения, значения индекса Т менее $-2,5$ SD – как остеопороз.

Индекс массы тела (ИМТ) пациентов вычисляли по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}).$$

О состоянии системы протеаз-антипротеаз судили по содержанию в сыворотке крови альфа-1-антитрипсина и эластолитической активности. Эластолитическую активность (ЭА) в сыворотке крови определяли по Н.М. Никитину [5] с небольшими модификациями. Альфа-1-антитрипсин (ААТ) в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини.

Для более точной оценки нарушений в системе протеаз-антипротеаз использовали индекс, определяемый как соотношение эластолитическая активность/альфа-1-антитрипсин (ЭА/ААТ). Значения этого параметра были разделены на 3 интервала: от 3,9 до 5,8; от 5,9 до 8,4; от 8,5 до 11. В первую группу вошли 32 человека, во вторую – 69 и третью составили 19 пациентов. В группе контроля данный показатель находился в пределах от 2,47 до 3,27.

Состояние кальций-фосфорного обмена оценивали по уровню концентрации общего кальция (Са), неорганического фосфора (Р) в сыворотке крови, а также по уровню экскреции их с мочой в утренней порции по отношению к креатинину в этой же порции мочи. Определение общего кальция и фосфора в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе “COBAS MIRA S” (Швейцария) с использованием наборов фирмы “HOFFMAN LA

ROSHE" (Швейцария). Уровень кальция в утренней порции мочи натошак определяли комплексометрически с применением мурексида. Концентрацию фосфора в утренней порции мочи определяли по восстановлению фосфорномолибденовой кислоты.

Контрольную группу составили 80 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

Ультразвуковое исследование плотности костной ткани показало, что у большинства больных ХОБЛ развивается остеопенический синдром различной степени выраженности. Так, в целом по группе снижение костной плотности выявлено у 94 (78,3%) больных. Причем остеопения диагностирована в 61 (50,8%) случаев, остеопороз (ОП) – в 33 (27,5%). Исследование ПКТ в различных возрастных группах показало, что степень ее снижения достоверно выше, чем в контрольных группах того же возраста (табл. 1).

Спонтанные переломы имели место у 11 (9,2%) обследованных. Структура переломов выглядела следующим образом: у 5 человек переломы локализовались в ребрах, у 4 – в грудном и у 2 – в поясничном отделах позвоночника.

В зависимости от варианта ХОБЛ выявлены следующие различия в структуре остеопенического синдрома. Так, по данным ультразвуковой денситометрии у 45 (57,7 %) пациентов с ХОБ показатели ПКТ соответствовали нормальным значениям, у 27 (34,6%) человек выявлена остеопения и лишь у 6 (7,7%) – остеопороз. В то же время у 37 (88,1%) больных ЭЛ регистрировались отклонения в сторону снижения ПКТ, причем у 18 (42,9%) отмечалась остеопения и у 19 (45,2%) – ОП. Несмотря на отсутствие существенных различий в частоте выявления преклинического ОП в обеих группах, при ЭЛ значи-

тельно возрастает число больных со снижением костной плотности, характерным для клинически выраженного ОП. При этом тяжелым ОП, осложненный переломами, диагностирован у пациентов с ЭЛ.

Наиболее значимым фактором, определяющим степень снижения ПКТ, была выраженность обструктивного синдрома, что согласуется с литературными данными [8]. 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 $73,6\pm 2,2\%$, денситометрические показатели находились в пределах нормы, но были достоверно ниже контрольных значений ($p<0,05$). Показатели ПКТ в группе пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ – $64,3\pm 1,7\%$ и $39,7\pm 2,8\%$, соответственно) были в диапазоне, характерном для остеопении, достигая максимальных значений в последнем случае (табл. 2).

Среди возможных причин нарушения процессов костного ремоделирования при ХОБЛ обсуждается и дефицит массы тела, который считают сильной детерминантой костной плотности [11]. Известно, что по мере утяжеления ХОБЛ, нарастании дыхательной недостаточности на первый план в клинической симптоматике выходят ее осложнения, связанные с усилением катаболических процессов, одним из проявлений которых является значительная потеря массы тела, миопатия и др. [12, 13]. Необходимо отметить, что по результатам нашего исследования для больных ХОБ был характерен более высокий показатель ИМТ ($23,2\pm 0,2$ кг/м²) по сравнению с таковым при ЭЛ ($19,1\pm 0,1$ кг/м², $p<0,01$).

В связи с этим у пациентов с ХОБЛ была рассмотрена зависимость плотности кости от ИМТ. Установлено, что у пациентов с дефицитом массы тела частота ОП достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ ($p<0,001$), а при пониженном питании усредненные денситометрические показатели соответствуют остеопении.

Таблица 1

Показатели ПКТ у больных ХОБЛ в различных возрастных группах

Возраст, лет	Т-критерий, SD		p
	Больные ХОБЛ	Контрольная группа	
41-44	-1,2 $\pm$ 2	-0,2 $\pm$ 0,4	<0,05
45-55	-1,84 $\pm$ 0,2	-0,5 $\pm$ 0,1	<0,01
56-64	-1,99 $\pm$ 0,3	-1,1 $\pm$ 0,1	<0,05
65-72	-2,52 $\pm$ 0,04	-1,91 $\pm$ 0,03	<0,01

Примечание: здесь и далее p-достоверность различий по отношению к контрольным значениям.

Таблица 2

Остеоденситометрические показатели и кальций-фосфорный обмен при различных степенях тяжести ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	Т-критерий, SD	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л	Ca с мочой, ммоль/ммоль.кр.	P с мочой, ммоль/ммоль.кр.
Контроль	0,7 $\pm$ 0,3	2,43 $\pm$ 0,07	0,28 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,021	0,72 $\pm$ 0,03
Легкая	-0,6 $\pm$ 0,4*	2,27 $\pm$ 0,03 ^{н/д}	1,21 $\pm$ 0,06 ^{н/д}	0,41 $\pm$ 0,025*	0,76 $\pm$ 0,04
Средняя	-1,4 $\pm$ 0,1**	2,17 $\pm$ 0,02**	1,09 $\pm$ 0,02**	0,54 $\pm$ 0,013**	0,78 $\pm$ 0,03
Тяжелая	-2,6 $\pm$ 0,3***	1,92 $\pm$ 0,02***	1,01 $\pm$ 0,04***	0,69 $\pm$ 0,015**	0,077 $\pm$ 0,04

Примечание: здесь и далее * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

Несмотря на то, что патогенез эмфизематозных изменений при ХОБЛ остается предметом дискуссий, на сегодняшний день основным механизмом развития данной патологии является протеазно-антипротеазный дисбаланс, приводящий к деструкции эластических волокон легочной ткани, что проявляется клиническими симптомами ЭЛ [2]. В нашей работе показано, что по мере утяжеления ХОБЛ происходит достоверное снижение уровня ААТ ($r=-0,78$, $p<0,01$) и повышение ЭА ($r=0,83$, $p<0,01$) в сыворотке крови. Для более точной оценки нарушений в системе протеаз-антипротеаз мы использовали индекс, определяемый как соотношение ЭА/ААТ. Анализируя данный параметр в зависимости от клинического варианта ХОБЛ, мы установили, что у пациентов с ХОБ индекс ЭА/ААТ в среднем составил $4,52\pm0,8$, соответствуя показателям 2 группы; при ЭЛ – $7,33\pm0,9$, соответствуя параметрам 3 группы. Таким образом, индекс ЭА/ААТ достоверно выше у пациентов с ЭЛ.

Анализ корреляционных отношений показал тесную обратную взаимосвязь между индексом ЭА/ААТ и показателями ПКТ ($r=0,81$, $p<0,01$). Установлено, что у пациентов с ЭЛ и высоким индексом ЭА/ААТ частота ОП достоверно выше по сравнению с пациентами, имеющими более низкий индекс ЭА/ААТ ($p<0,01$) (табл. 3).

Поскольку сведения о состоянии кальций-фосфорного обмена у больных ХОБЛ противоречивы, мы провели исследование биохимических параметров при данной патологии. Анализ результатов исследования общего Са показал, что в целом по группе больных ХОБЛ его уровень составил в среднем $2,13\pm0,02$ ммоль/л, что отличалось от контроля ($2,43\pm0,07$ ммоль/л, $p<0,01$), и было ниже нормативных значений.

Обращает на себя внимание, что у больных ХОБ отмечается достоверно более высокий уровень общего кальция ($p<0,01$), в 90% случаев соответствующий нормокальциемии, в то время как при ЭЛ у 37 (47%) человек его уровень был ниже нормативных значений ($1,92\pm0,04$ ммоль/л, $p<0,01$), из них у 16 пациентов имела место выраженная гипокальциемия (в среднем $1,57\pm0,05$ ммоль/л). При этом у 10 больных гипокальциемия ассоциировалась с остеопенией, у 6 – с остеопорозом. У 8 пациентов с выраженной гипокальциемией зарегистрировано наличие переломов. В этой же группе больных выявлена гиперкальциурия ($0,82\pm0,026$ ммоль/ммоль.кр), что указывает на более выраженные нарушения кальциевого гомеостаза у данной категории пациентов.

В целом по группе больных ХОБЛ уровень неорганического Р составил $1,15\pm0,18$ ммоль/л, что соответствовало нормативным значениям. У 112 (93,3%)

человек показатели неорганического Р в сыворотке крови находились в пределах нормы и лишь у 8 (6,7%) лиц с тяжелым течением заболевания отмечено заметное снижение этого показателя (в среднем $0,78\pm0,06$ ммоль/л). При сопоставлении уровня неорганического Р у больных ХОБ и ЭЛ существенных различий в изменении данного параметра не выявлено.

Выявленная гипокальциемия имела прямую корреляционную зависимость средней силы от показателей функции внешнего дыхания ($r=0,61$, $p<0,01$). Так, максимальное снижение общего кальция в сыворотке крови зарегистрировано у больных с показателями $ОФВ_1<50\%$ от должных величин, составляя в среднем $1,92\pm0,22$ ммоль/л. В группе пациентов, у которых $ОФВ_1$ находился в диапазоне от 79 до 70 % от должного, уровень общего кальция составил в среднем $2,17\pm0,03$ ммоль/л и достоверно не отличался от нормальных показателей (табл. 2).

Обнаружив наиболее выраженные изменения кальциевого обмена у больных ЭЛ, мы проанализировали уровень Са в зависимости от индекса ЭА/ААТ. Нами выявлено, что в 1 группе пациентов уровень общего Са в среднем составил – $2,23\pm0,04$ ммоль/л, что соответствует нормативным значениям, во 2 – $2,09\pm0,03$ ммоль/л. Наиболее выраженное снижение Са зарегистрировано в 3-й группе ($1,74\pm0,03$ ммоль/л). Нами выявлена тесная корреляционная связь между показателями индекса ЭА/ААТ и уровнем общего кальция в сыворотке ($r=-0,7$, $p<0,001$) (табл. 3).

При этом корреляционной зависимости между показателями ИМТ и концентрацией общего Са не прослеживается.

При сопоставлении уровня Са и длительности заболевания нами установлено, что при длительности заболевания до 15 лет (с момента установления диагноза) уровень общего Са находится в диапазоне от 2,0 до 2,3 ммоль/л (в среднем $2,27\pm0,03$ ммоль/л), что соответствует нормативным показателям. По мере увеличения сроков заболевания отмечается достоверное снижение концентрации общего Са (в среднем $1,84\pm0,04$ ммоль/л).

При оценке различий между уровнем общего Са и Р в сыворотке крови и половой принадлежностью больных достоверные различия выявлены только между уровнем общего Са. Так, у женщин с ХОБЛ концентрация общего Са в сыворотке крови была достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у мужчин ($p<0,05$) и нормативных значений ($p<0,05$).

Экскреция Са с мочой у больных ХОБЛ в целом по группе составила $0,53\pm0,04$ ммоль/ммоль.кр, что достоверно отличалось от контрольных значений

Таблица 3

ПКТ и показатели кальциевого обмена в зависимости от индекса ЭА/ААТ

Индекс ЭА/АА	Т-критерий, SD	Са, ммоль/л	Экскреция Са с мочой, ммоль/ммоль.кр
Контроль	$0,8\pm0,2$	$2,43\pm0,07$	$0,3\pm0,02$
3,3-5,8	$-0,45\pm0,4^{**}$	$2,23\pm0,04^*$	$0,41\pm0,02^*$
5,9-8,4	$-1,37\pm0,1^{***}$	$2,09\pm0,03^{***}$	$0,51\pm0,03^{**}$
8,5-11	$-2,7\pm0,07$	$1,74\pm0,03^{***}$	$0,61\pm0,14^{***}$

($0,29 \pm 0,01$ ммоль/ммоль.кр, $p < 0,001$). При этом выявлена тесная зависимость между экскрецией Са при ХОБЛ и степенью обструктивного синдрома ($r = 0,85$, $p < 0,001$). Максимальная потеря Са с мочой зарегистрирована при тяжелом течении заболевания и наименьшие показатели были у пациентов с легким течением.

Установлено также, что у больных ХОБЛ с увеличением длительности заболевания увеличивается экскреция кальция с мочой и показателями ПКТ ($r = -0,9$, $p < 0,001$), а также прямая тесная корреляционная зависимость между экскрецией кальция с мочой и индексом ЭА/ААТ.

В группе больных с нормальным ИМТ и ИМТ, соответствующем пониженному питанию, достоверных различий в уровне экскреции Са не выявлено ($0,43 \pm 0,09$ ммоль/ммоль.кр и $0,45 \pm 0,03$ ммоль/ммоль.кр соответственно). Однако, в группе пациентов с дефицитом массы тела зарегистрировано увеличение экскреции Са с мочой ($0,68 \pm 0,04$ ммоль/ммоль.кр, $p < 0,01$).

При исследовании экскреции неорганического Р с мочой достоверных изменений по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Выводы

1. У большинства больных хронической обструктивной болезнью легких (78,3%) по результатам ультразвуковой денситометрии происходит снижение плотности костной ткани от остеопении – у 50,8%, до клинически выраженного – у 27,5% больных. Частота развития остеопороза существенно выше при эмфизематозном (45,2%), чем при бронхитическом (7,7%) типе хронической обструктивной болезни легких.

2. Определяющими факторами, влияющими на состояние костной ткани и кальций-фосфорный обмен, при ХОБЛ являются клиническая форма заболевания и степень выраженности бронхиальной обструкции. Наиболее выраженные изменения костной плотности и кальций-фосфорного обмена зарегистрированы у больных ЭЛ, причем степень нарушений увеличивалась по мере усугубления нарушений в системе протеаз-антипротеаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз [Текст]/Гельцер Б.И. [и др.]/Тер. архив.-2000.-№11.-С.74-77.
2. Патофизиология легких [Текст]/М.А.Гриппи.-СПб.: Бином, 2000.-315 с.
3. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы [Текст]/Е.Л.Насонов//Остеопороз и остеопатии.-1998.-№3.-С.42-47.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа [Текст]/Consilium Medicum.-2000.-Т.2., №1.-С.21-31.
5. Эластолитическая активность морского изолята [Текст]/Л.С.Шевченко, П.А.Лукьянов, В.В.Михайлов//Микробиология.-1995.-Т.64, №5.-С.642-644.
6. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text]/A.G.Agusti//Novartis Found Symp.-2001.-Vol.234.-P.242-249.
7. COPD and osteoporosis [Text]/D.M.Biskobing//Chest.-2002.-Vol.121, №2.-P.609-620.
8. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia [Text]/Dimani H.P. [et al.]/J. Bone Miner. Res.-2001.-Vol.16, №11.-P.2132-2141.
9. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation [Text]/Heaney R. [et al.]/J. American College of Nutrition.-2001.-Vol.20, №3.-P.239-246.
10. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women [Text]/H.Heller, L.Gruet, S.Haynes//J. Clin. Pharmacol.-2000.-Vol.40.-P.1237-1244.
11. Asthma and chronic obstructive airway disease are associated with osteoporosis and fractures: a literature review [Text]/B.J.Smith, P.J.Philips, R.F.Heller//Respirology.-1999.-Vol.4.-P.101-109.
12. Systemic effects in COPD [Text]/E.F.Wouters, E.C.Creutzberg, A.M.Schols//Chest.-2002.-Vol.121 (Suppl. 5).-P.127-130.
13. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease [Text]/Pitsiou G. [et al.]/Respir. Med.-2002.-Vol.96, №8.-P.594-59.

