

Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор)

В.В. Гайнитдинова^{✉1}, ORCID: 0000-0001-9928-926X, e-mail: ivv_08@mail.ru

А.А. Бурдунина¹, ORCID: 0000-0001-9240-5002, e-mail: puma1127@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5999-2150, e-mail: serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Несмотря на то что в настоящее время накопилось много доказательств того, что ХОБЛ является более сложным системным заболеванием, чем просто болезнь дыхательных путей и легких, комплексный подход к ранней диагностике и более точной оценке заболевания разработан далеко не полностью. Наиболее частыми сопутствующими с ХОБЛ заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, депрессия, анемия и др. Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ с остеопорозом в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной. В данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, влияние тяжести бронхиальной обструкции на минеральную плотность кости (МПК), клинические проявления (частота компрессионных переломов тел позвонков (КПП) и переломы бедра), влияние факторов риска (прием глюкокортикостероидов, низкая масса тела, дефицит витамина D, табакокурение, нарушение вентиляции легких, малоподвижный образ жизни и др.) на развитие остеопороза. Приведены данные исследований по изучению маркеров костеобразования и костной резорбции у больных ХОБЛ. Полное представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, клинические проявления, факторы риска, маркеры костеобразования, костной резорбции

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Бурдунина А.А., Авдеев С.Н. Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор). *Медицинский совет*. 2019;(15):11-16. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-11-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues related to the combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review)

Viliya V. Gaynitdinova^{✉1}, ORCID: 0000-0001-9928-926X, e-mail: ivv_08@mail.ru

Anna A. Burdunina¹, ORCID: 0000-0001-9240-5002, e-mail: puma1127@yandex.ru

Sergey N. Avdeyev^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5999-2150, e-mail: serg_avdeev@list.ru

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Although there is now much evidence that COPD is a more complex systemic disease than airway and lung disease, a comprehensive approach to early diagnosis and more accurate assessment of the disease is far from complete. The most common co-morbidities with COPD are cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, depression, anemia, etc. The problem of diagnosis and treatment of COPD patients with osteoporosis is currently topical and insufficiently studied. In this review the peculiarities of osteoporosis in COPD are considered: its prevalence, the influence of the severity of bronchial obstruction on the bone mineral density (BMD), clinical manifestations (frequency of vertebral body compression fractures (VBCF) and hip fractures), the influence of risk factors (glucocorticosteroids, low body weight, vitamin D deficiency, smoking, impaired lung ventilation, sedentary lifestyle, etc.) on the development of osteoporosis. Data of researches on studying bone formation markers and bone resorption in patients with COPD are given. Full understanding of the mechanisms of development, early diagnosis of osteoporosis in COPD patients will allow to choose the most effective therapeutic tactics, which will correspond to the modern concept of personalized medicine.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, clinical manifestations, risk factors, bone formation markers, bone resorption markers

For citation: Gaynitdinova V.V., Burdunina A.A., Avdeyev S.N. Issues of combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):11-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-11-16.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время рассматривается как системное заболевание, которое включает в себя внелегочные проявления, такие как остеопороз (ОП), сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, сахарный диабет, тревожность, депрессия и др. [1]. Частота встречаемости ОП при ХОБЛ значительно варьируется – от 9 до 69% [2]. Вариативность данных, вероятно, связана с присутствием/отсутствием дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний [4]. Остеопения встречается у 27–67% больных ХОБЛ. Предполагается, что высокая распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ обусловлена общими факторами риска этих заболеваний [2].

НИЗКАЯ МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ (МПК) У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

По рекомендации ВОЗ с 1994 г. исследование минеральной плотности кости позволяет диагностировать остеопороз и оценить его степень тяжести [5]. Vrieze A. и соавт. показали, что ХОБЛ является значимым независимым предиктором снижения МПК. Кроме того, у пациентов GOLD IV риск низкой МПК был в 7,6 раза выше, чем у пациентов GOLD II [3]. Ramachandran K. и соавт. также продемонстрировали значительную распространенность низкой МПК среди пациентов с ХОБЛ (67% пациентов из группы обследованных). Они обнаружили большую разницу в распространенности остеопороза между пациентами с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции [6]. В исследовании Наууар N. и соавт. низкий показатель МПК у больных ХОБЛ встречался примерно в 4 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Было рассчитано, что вероятность снижения МПК у пациентов с ХОБЛ в 15,48 раза выше, чем у здоровых людей [7]. В отличие от вышеупомянутых исследований, Karadag F. и соавт. не выявили статистически значимой разницы между значениями МПК у пациентов с ХОБЛ и у контрольных пациентов [8].

КОМПРЕССИОННЫЕ ПЕРЕЛОМЫ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ (КПП) И ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Тяжесть остеопороза определяется наличием или отсутствием перелома в анамнезе [9]. Основным осложнением и самым распространенным типом перелома при остеопорозе является компрессионный перелом тела позвонка [10, 11]. Распространенность КПП у пациентов с ХОБЛ составляет от 18,6 до 79% – значения широко варьируются, вероятно, из-за различий характеристик обследуемых субъектов, таких как возраст, пол, тяжесть ХОБЛ и др. [9, 12, 13]. При обследовании 248 пациентов с обострением ХОБЛ у трети из них был выявлен по крайней мере один КПП. Было замечено, что у пациентов с КПП была больше частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и более высокая смертность. Риск смерти в течение 2 лет также был выше у пациентов

с КПП [12]. В исследованиях показано, что пациенты с ХОБЛ имеют риск переломов выше, чем пациенты без ХОБЛ, это опосредовано применением пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), низким индексом массы тела, курением [10] и тяжестью заболевания [12]. Использование ГКС, как системных, так и ингаляционных, а также низкий Т-критерий при проведении количественной ультразвуковой денситометрии пяточной кости являются дополнительными факторами риска развития КПП [12]. Также известно об уменьшении легочных объемов у пациентов с остеопатическими переломами позвоночника [3, 9].

В ретроспективном исследовании Huang S.W. и соавт. было показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития перелома бедра в 1,57 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ; этому способствуют падения, использование ГКС, мышечная слабость, нарушение координации, курение и дефицит питания [15]. По данным Yamauchi Y. и соавт., у пациентов с ХОБЛ и переломом бедренной кости более высокая смертность (7,4%), чем у пациентов с ХОБЛ и переломами позвоночника (5,2%), плеча (3,9%) или предплечья (1,3%) [16].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХОБЛ

Глюкокортикостероиды

В ретроспективном исследовании *случай – контроль* была выявлена прямая зависимость между использованием пероральных кортикостероидов в стандартной дозе >56 мг и развитием остеопороза. Было обнаружено, что МПК снижается у пациентов, получивших несколько курсов пероральных или внутривенных ГКС [3]. Walsh L.J. и соавт., изучив неблагоприятные эффекты пероральных ГКС у пациентов с заболеваниями легких, показали, что пациенты с большей вероятностью имели перелом позвонков, бедра и ребер или грудины, чем контрольная группа [17].

Вероятность возникновения вторичного остеопороза при применении ингаляционных ГКС (ИГКС) зависит от дозы препарата. Так, рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в которое были включены пациенты с ХОБЛ только мужского пола, показало, что долгосрочное использование низких доз ИГКС замедляет уменьшение МПК, вероятно, за счет подавления местного и системного хронического воспаления [2]. Более же высокие дозы ИГКС могут вызывать системные побочные эффекты. В метаанализе, в который были включены 16 РКИ и 7 обсервационных исследований, прослеживается прямая связь применения ИГКС со значительным увеличением риска переломов [8]. Richy F. и соавт. провели систематическое исследование всех контролируемых испытаний и выявили, что будесонид является ИГКС, оказывающим наименее вредное воздействие на кости, за ним следуют беклометазона дипропионат и триамцинолон [18].

Бронхолитики

Bonnet и др. показали, что β_2 -агонисты салбутамол и кленбутерол снижают содержание минеральных веществ в кости и повышают уровень маркеров резорбции кости [19].

Исследование на крысах показало, что лечение теофиллином способствует потере кальция костной тканью [20].

Дефицит витамина D

Дефицит и недостаточность витамина D часто встречаются у пациентов с ХОБЛ. Согласно имеющимся данным, распространенность гиповитаминоза D у пациентов с ХОБЛ варьирует от 31 до 83,6% [21]. Метаанализ, проведенный Zhu M. и соавт., продемонстрировал связь дефицита витамина D с тяжестью ХОБЛ [22]. Тяжелый дефицит витамина D у пациентов с ХОБЛ ассоциировали с более частыми обострениями и госпитализациями в течение года, предшествующего измерению витамина D. Согласно данным исследований, пациенты с дефицитом витамина D (< 25 нмоль/л) имеют очень высокий риск обострения ХОБЛ ($2,2 \pm 5,3$ обострения в год) [22]. Несколько работ продемонстрировали, что уровень витамина D значительно коррелирует с показателем МПК у пациентов с ХОБЛ. Одно продольное 3-летнее исследование показало, что у 100 пациентов с ХОБЛ исходный дефицит витамина D увеличивал риск развития остеопороза в 7,5 раза [2].

Курение

К настоящему моменту проведено немало исследований, подтверждающих, что курение оказывает неблагоприятное воздействие на кости. Так, по результатам многочисленных работ установлено, что у курильщиков значительно меньше МПК, чем у некурящих людей. По данным двух метаанализов, курение связано с высоким риском перелома [23], имеет кумулятивное, дозозависимое влияние на костную массу, что увеличивает риск переломов и может быть частично обращено при прекращении курения [24]. В ряде исследований было доказано, что курение влияет на метаболизм витамина D [21].

Низкий индекс массы тела

Распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ выше у лиц с индексом массы тела (ИМТ) $< 25,1$ кг/м² (58% против 15%; $p < 0,02$). Стоит отметить, что у пациентов мужского пола с высоким ИМТ реже возникает остеопороз [5]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ ИМТ был значимым предиктором аномальной МПК. Наиболее низкие показатели МПК отмечались у лиц с ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы, была выявлена положительная корреляция между МПК и ИМТ [3]. В метаанализе, включающем 60 000 мужчин и женщин, отмечена обратная взаимосвязь между ИМТ и всеми переломами, остеопоротическими переломами и переломами бедра. Риск переломов был значительно повышен у пациентов с ИМТ < 25 кг/м² [2].

Гипогонадизм

Распространенность гипогонадизма у мужчин с ХОБЛ варьирует от 22 до 69% и неизвестна у женщин [3]. Несколько исследований подтвердили связь между низким уровнем тестостерона и низкой МПК. Однако в ряде других работ было обнаружено, что уровни тестостерона не являются независимыми предикторами маркеров

резорбции кости [2]. Хотя мужской гипогонадизм связан с остеопорозом, эстрадиол, вероятно, является более важным гормоном, поддерживающим здоровье костей. Было доказано, что лица с пониженным уровнем эстрадиол-17-β в сыворотке составляют подгруппу риска развития остеопороза [3].

Нарушение вентиляции легких

И гиперкапния, и гипоксия оказывают существенное влияние на метаболизм костной ткани и могут предрасполагать пациентов с ХОБЛ к остеопорозу, в то время как значительной роли некомпенсированного респираторного ацидоза в процессе потери костной массы при ХОБЛ выявлено не было [2]. Корреляция между остеопорозом и легочной функцией изучена относительно широко [9]. Бронхиальная обструкция дыхательных путей увеличивает вероятность развития остеопороза. Так, участники исследования с крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей имели очень высокий риск формирования остеопороза, легкая обструкция воздушного потока не была ассоциирована с остеопорозом [5]. Lin C.W. и соавт. подтвердили эту информацию, доказав, что объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) является независимым фактором риска развития остеопороза при ХОБЛ [25].

Малоподвижный образ жизни

По данным Nguyen T.V. и соавт., показатель физической активности коррелирует с МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у женщин и с МПК шейки бедра у мужчин [3]. Silva D.R. и соавт. обнаружили значительную корреляцию между МПК шейки бедра и показателем физической активности у пациентов с ХОБЛ [2].

МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

Пропептиды проколлагена I типа – это производные коллагена I типа, характерного для костной ткани. Эта молекула-предшественник характеризуется наличием коротких концевых фрагментов: аминоконцевого (N-) терминального пропептида (P1NP) и карбоксиконцевого (C-) терминального пропептида (P1CP) [26]. Концентрация P1NP в сыворотке крови является маркером метаболической активности остеобластов и маркером костеобразования [27]. Продуктами распада коллагена I типа являются карбокситерминальные (СТХ) и аминоконцевые (NTX) телопептиды. Они являются концевыми фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются от него под действием ферментов остеокластов и являются маркерами костной резорбции.

В настоящее время наиболее часто проводится измерение уровня изомерной формы β-СТХ [28]. Исследование, в котором участвовали бывшие курильщики – 30 мужчин с ХОБЛ и 15 без нее, не выявило существенных различий в сывороточных уровнях P1NP и β-СТХ [29]. Xiaomei W. и соавт. показали, что у пациентов-мужчин с ХОБЛ отмечались более низкие уровни P1NP, β-СТХ, чем у лиц без ХОБЛ. У женщин с ХОБЛ существенная разница наблюдалась только в уровне P1NP, что связано, вероятнее всего, с постменопаузальным периодом, ассоциированным с

высокой активностью метаболизма костной ткани. В этом исследовании ингаляционная терапия ГКС не оказала значительного влияния на значения маркеров метаболизма костной ткани [30]. По данным Mohamed Y. и соавт., терапия ГКС коррелирует с уменьшением маркеров костеобразования [31]. В.В. Поворознюк и Н.П. Масик отметили уменьшение маркеров формирования костной ткани, в частности P1NP, на 82,96% у пациентов с IV стадией по сравнению с больными с I стадией ХОБЛ. Содержание маркера резорбции костной ткани β -СТХ увеличивается на 70,66% у пациентов IV стадии ХОБЛ по сравнению с больными с I стадией. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации остеокластов и угнетении активности остеобластов при ХОБЛ, о дисбалансе процессов костного метаболизма, связанного с нарушением как формирования костной ткани, так и ее резорбции [32]. В исследовании Угай Л.Г. и соавт. установлено, что у пациентов с ХОБЛ концентрация β -СТХ резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 2,5 раза. Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией β -СТХ и МПК как в поясничном отделе, так и в шейке левой бедренной кости [33]. Е.А. Кочетковой установлена тесная обратная корреляционная зависимость между уровнем β -СТХ и значением МПК как при хроническом бронхите, так и при эмфиземе.

Концентрация β -СТХ снижалась по мере уменьшения ОФВ₁ [34].

Остеокальцин – чувствительный маркер ремоделирования костной ткани. Его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов [35]. По данным Мардановой О.А., у пациентов с ХОБЛ наблюдается достоверно более низкий уровень остеокальцина, чем у группы контроля без ХОБЛ [36]. В одном из исследований выявлена положительная корреляция между уровнем остеокальцина, МПК и интенсивностью курения [37]. Dinc M. и соавт. измерили уровни остеокальцина в сыворотке у мужчин с ХОБЛ, использующих беклометазон, и выяснили, что он значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы [38].

Таким образом, в данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, клинические проявления, факторы риска и лабораторные маркеры. Представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.

Поступила / Received 18.10.2019
Отрецензирована / Review 31.10.2019
Принята в печать / Accepted 06.11.2019

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15-54. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I., Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;(9):5-21. doi.org/10.4137/ccrpm.s22803.
3. Cielen N., Maes K., Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Research International*. 2014;965764. doi.org/10.1155/2014/965764.
4. Raherison C., Ouailaya E.H., Bernady A., et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):117. doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7.
5. Kanis J.A., on behalf of the who scientific group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report*. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
6. Ramachandran K., Mani S.K., Gopal G.K., Rangasami S. Prevalence of Bone Mineral Density Abnormalities and Factors Affecting Bone Density in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(9):OC32-OC34. doi: 10.7860/jcdr/2016/22464.8551.
7. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017;6(3):595-599. doi: 10.4103/2249-4863.222013.
8. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;(11):637-648. doi: 10.2147/copd.s79638.
9. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
10. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;(17):505-511. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
11. Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L., et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *The American journal of medicine*. 2002;113(3):220-228. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01190-7.
12. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;(12):1837-1845. doi: 10.2147/copd.s129213.
13. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O., et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019;55(5):252-257. doi: 10.1016/j.arbre.2018.10.010.
14. Akyea R.K., McKeever T.M., Gibson J., et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
15. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*. 2016;(6):23360. doi: 10.1038/srep23360.
16. Yamauchi Y., Yasunaga H., Sakamoto Y., et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;(11):2335-2340. doi: 10.2147/copd.s112142.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001;56(4):279-284. doi: 10.1136/thorax.56.4.279.
18. Richy F., Bousquet J., Ehrlich G.E., et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporosis International*. 2003;14(3):179-190. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
19. Bonnet N., Benhamou C.L., Brunet-Imbault B., et al. Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone*. 2005;37(5):622-633. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.012.
20. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(4):321-324. doi: 10.1002/jbmr.5650050403.

21. Mekov E., Slavova Y., Tsakova A., et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Public Library of Science One*. 2015;10(6):e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080.
22. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:2597-2607. doi: 10.2147/copd.s101382.
23. Szulc P., Debiecse E., Boutroy S., Vilauphiou N., Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. 2011;89(4):303-311. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
24. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. 2001;68(5):259-270. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
25. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(10):1493-1500. doi: 10.2147/copd.s85432.
26. Melkko J., Kauppi S., Niemi S., et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1996;42(6 Pt 1):947-954. doi: 10.1007/bf02500319.
27. Linkhart S.G., Linkhart T.A., Taylor A.K., et al. Synthetic peptidebased immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clinical Chemistry*. 1993;39(11Pt1):2254-2258. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
28. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2009;7(3):84-90. doi: 10.1007/s11914-009-0014-3.
29. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D., et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2011;12(1):101. doi: 10.1186/1465-9921-12-101.
30. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Bone Metabolism*. 2016;23(3):111-120. doi: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
31. Mohamed Y., Haifa H., Datel O., et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *La Tunisie médicale*. 2014;92(5):304-310. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6.
32. Поворознюк В.В., Масик Н.П. Маркеры метаболизма костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;2(2):65-68. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/263>.
33. Урай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;3(3):10-13. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012302.aspx>.
34. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Коцюрбий Б.А. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003;4(4):64-67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9024391>.
35. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатия*. 2012;2(2):25-32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18875416>.
36. Марданова О.А., Кокина Н.И., Шептулина Л.Л., Соколова И.А., Серова А.Г., Ивашкин В.Т. Различия в метаболизме костной ткани у мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, и женщин в постменопаузе. *Клиницист*. 2012;1(1):48-52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17687575>.
37. Дворецкий Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз. *РМЖ*. 2004;12(14):821-827. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya_obstruktivnaya_bolezny_legkih_i_osteoporoz.
38. Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S., et al. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism*. 2001;50(11):1336-1339. doi: 10.1053/meta.2001.27231.

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;3(15-54. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I., Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9(9):5-21. doi.org/10.4137/ccrpm.s22803.
3. Cielen N., Maes K., Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Research International*. 2014;965764. doi: 10.1155/2014/965764.
4. Raherison C., Ouallaya E.H., Bernady A., et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):117. doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7.
5. Kanis J.A., on behalf of the who scientific group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report*. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
6. Ramachandran K., Mani S.K., Gopal G.K., Rangasami S. Prevalence of Bone Mineral Density Abnormalities and Factors Affecting Bone Density in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(9):OC32-OC34. doi: 10.7860/jcdr/2016/22464.8551.
7. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017;6(3):595-599. doi: 10.4103/2249-4863.222013.
8. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(1):637-648. doi: 10.2147/copd.s79638.
9. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemi Endocrinologii = Problems of endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201763392-426.
10. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(7):505-511. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
11. Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L., et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *The American journal of medicine*. 2002;113(3):220-228. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01190-7.
12. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12(12):1837-1845. doi: 10.2147/copd.s129213.
13. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O., et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019;55(5):252-257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010.
14. Akyc R.K., McKeever T.M., Gibson J., et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
15. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*. 2016;6(6):23360. doi: 10.1038/srep23360.
16. Yamauchi Y., Yasunaga H., Sakamoto Y., et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(1):2335-2340. doi: 10.2147/copd.s112142.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001;56(4):279-284. doi: 10.1136/thorax.56.4.279.
18. Richy F., Bousquet J., Ehrlich G.E., et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporosis International*. 2003;14(3):179-190. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
19. Bonnet N., Benhamou C.L., Brunet-Imbault B., et al. Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone*. 2005;37(5):622-633. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.012.

20. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(4):321-324. doi: 10.1002/jbmr.5650050403.
21. Mekov E., Slavova Y., Tsakova A., et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Public Library of Science One*. 2015;10(6):e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080.
22. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:2597-2607. doi: 10.2147/copd.s101382.
23. Szulc P., Debiecse E., Boutroy S., Vilelaouiou N., Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. 2011;89(4):303-311. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
24. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. 2001;68(5):259-270. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
25. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(10):1493-1500. doi: 10.2147/copd.s85432.
26. Melkko J., Kauppila S., Niemi S., et al. Immunoassay for intact amino-terminal pro-peptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1996;42(6 Pt 1):947-954. doi: 10.1007/bf02500319.
27. Linkhart S.G., Linkhart T.A., Taylor A.K., et al. Synthetic peptidebased immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clinical Chemistry*. 1993;39(11Pt1):2254-2258. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
28. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2009;7(3):84-90. doi: 10.1007/s11914-009-0014-3.
29. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D., et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2011;12(1):101. doi: 10.1186/1465-9921-12-101.
30. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Bone Metabolism*. 2016;23(3):111-120. doi: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
31. Mohamed Y., Haifa H., Datel O., et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *La Tunisie médicale*. 2014;92(5):304-310. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6.
32. Povoroznyuk V.V., Masik N.P. Markers of bone metabolism and their clinical significance in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(2):65-68. (In Russ.) Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/263>.
33. Ugay L.G., Kochetkova E.A., Nevzorova V.A. Relation between the leptin and adiponectin and bone metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2012;(3):10-13. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012302.aspx>.
34. Kochetkova E.A., Volkova M.V., Kotsyurbiy B.A. Biochemical markers of bone tissue metabolism and their clinical value under chronic obstructive lungs disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2003;(4):64-67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9024391>.
35. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. Markers of bone metabolism in long bone's adhesion. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy*. 2012;(2):25-32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18875416>.
36. Mardanova O.A., Kokina N.I., Sheptulina L.L., Sokolina I.A., Serova A.G., Ivashkin V.T. The differences of bone metabolism in males with chronic obstructive pulmonary disease and postmenopausal females. *Klinitsist = The Clinician*. 2012;(1):48-52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17687575>.
37. Dvoretzki L.I. Chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *RMZH = RMJ*. 2004;12(14):821-827. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya_obstruktivnaya_bolezny_legkih_i_osteoporoz.
38. Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S., et al. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism*. 2001;50(11):1336-1339. doi: 10.1053/meta.2001.27231.

Информация об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ivv_08@mail.ru

Бурдунина Анна Андреевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: puma1127@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий клиническим отделом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. of Sci. (Med), assistant professor, professor of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: ivv_08@mail.ru

Anna A. Burdunina, 5th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: puma1127@yandex.ru

Sergey N. Avdeyev, Dr. of Sci. (Med), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the pulmonology department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; head of clinical department, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; e-mail: serg_avdeev@list.ru