

Остеопороз у пациентов с ХОБЛ: факторы риска и легочная реабилитация

И.Б. Пономарева¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: docib@yandex.ru);
С.И. Глотов¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: sergeyglot@mail.ru);
О.М. Урясьев¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой (e-mail: uryasev08@yandex.ru);
Л.В. Коршунова¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: post_luda@mail.ru);
С.А. Куликов¹, ассистент кафедры (e-mail: Kulikov_sergey88@mail.ru);
А.А. Крупнова², врач-терапевт пульмонологического отделения (e-mail: alexzubenko2@gmail.com).

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

²ГБУ РО «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ул. Семашко, 3, г. Рязань, Россия, 390005)

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют высокую распространенность остеопороза и высокий риск переломов. Механизмы остеопороза у пациентов с ХОБЛ связаны с общими факторами риска, такими как курение, снижение физической активности, низкий вес, и специфическими для заболевания факторами риска, такими как системное воспаление, дефицит витамина D₃, прием глюкокортикоидов, анемия, гипоксемия и гиперкапния. Лечение остеопороза при ХОБЛ требует комплексного вмешательства, которое в основном включает базовое лечение и противоостеопорозные препараты. Следует отметить, что программа легочной реабилитации является важной частью лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), перелом, остеопороз, распространенность, легочная реабилитация, факторы риска.

Osteoporosis in patients with COPD: risk factors and pulmonary rehabilitation

I.B. Ponomareva¹, PhD, associate Professor (e-mail: docib@yandex.ru);
S.I. Glotov¹, PhD, associate Professor (e-mail: sergeyglot@mail.ru)
O.M. Uryasev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Department (e-mail: uryasev08@yandex.ru);
L.V. Korshunova¹, PhD, associate Professor (e-mail: post_luda@mail.ru);
S.A. Kulikov¹, assistant at the Department (e-mail: Kulikov_sergey88@mail.ru);
A.A. Krupnova², therapist of the pulmonology department (e-mail: alexzubenko2@gmail.com).

¹Ryazan State Medical University, Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026)

²Clinical Hospital named after N.A. Semashko (3 Semashko str., Ryazan, Russia, 390005)

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high prevalence of osteoporosis and a high risk of fractures. The mechanisms of osteoporosis in patients with COPD are associated with general risk factors such as smoking, decreased physical activity, low weight, and disease-specific risk factors such as systemic inflammation, vitamin D₃ deficiency, glucocorticoid use, anemia, hypoxemia and hypercapnia. Treatment of osteoporosis in COPD requires a comprehensive intervention, which mainly includes basic treatment and anti-osteoporosis drugs. It should be noted that the pulmonary rehabilitation program is an important part of treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), fracture, osteoporosis, prevalence, pulmonary rehabilitation, risk factors.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это поддающееся профилактике и лечению состояние, характеризующееся прогрессирующим, не полностью обратимым ограничением воздушного потока. ХОБЛ занимает в мире третье место по глобальной причине смерти и пятое место по глобальному экономическому бремени болезней [1–4].

В последние годы все больше внимания уделяется его системным эффектам, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром, остеопороз, недостаточное питание, дисфункцию скелетных мышц, диабет, тревогу, депрессию. Остеопороз является значительным внелегочным эффектом при ХОБЛ. Остеопороз — это системное заболевание костей, характеризующееся низкой плотностью кости и изменениями микроструктуры, которые повышают риск переломов [5, 6]. Из-за снижения физической нагрузки и длительного пребывания в постели, переломы, связанные с остеопорозом, связаны с рядом неблагоприятных исходов для здоровья при ХОБЛ, включая ухудшение функции легких, низкое качество жизни, увеличение числа госпитализаций и смертности. Более того, эти два заболевания образуют порочный круг и ложатся значительным бременем на пациентов.

Наличие остеопороза у пациентов с ХОБЛ протекает бессимптомно и часто не диагностируется до тех пор, пока не происходят переломы костей. Следовательно, необходимо изучить патогенез остеопороза при ХОБЛ, и особое внимание следует уделять раннему выявлению пациентов с высоким риском развития остеопороза при ХОБЛ.

В этом обзоре мы сосредоточимся на остеопорозе как внелегочном проявлении ХОБЛ. Обсуждаются распространенность, факторы риска и потенциальный механизм остеопороза при ХОБЛ и описывается лечение остеопороза, особое внимание уделяется физической реабилитации.

Распространенность остеопороза при ХОБЛ

В статье количественно обобщены текущие данные о распространенности и факторах риска остеопороза при ХОБЛ в 58 исследованиях с участием 8753 участников с ХОБЛ, чтобы продемонстрировать общую глобальную распространенность в 38 %. [7]. Распространенность остеопороза при ХОБЛ в 2–5 раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы соответствующего возраста [7, 8]. Недавнее исследование показало, что низкая объемная минеральная плотность костной ткани (МПК) присутствует у 58 % всех пациентов с ХОБЛ и даже чаще встречается у пациентов с более тяжелой ХОБЛ и составляет 84 % среди пациентов с очень тяжелой ХОБЛ [9]. Метаанализ, который включал общее число пациентов с ХОБЛ из всех исследований, равное 3815, показал, что распространенность остеопороза

среди пациентов с ХОБЛ выше, чем среди здоровых людей (остеопороз, 14 %–66 % и остеопения, 18 %–65 %) [10]. Разница зависит от методов диагностики, исследуемой популяции и тяжести основного респираторного заболевания.

Факторы риска и механизмы развития остеопороза при ХОБЛ

Механизмы развития остеопороза у пациентов с ХОБЛ в основном неизвестны. Однако клинические данные указывают на то, что остеопороз и другие системные сопутствующие заболевания ХОБЛ связаны с общими факторами риска и факторами риска, специфичными для конкретного заболевания. В следующих параграфах мы кратко обсудим общие факторы риска остеопороза у пациентов с ХОБЛ, а также факторы, связанные с заболеванием.

Общие факторы риска развития остеопороза при ХОБЛ

Курение. Курение является распространенным фактором риска ХОБЛ и остеопороза. Пациенты с ХОБЛ, как правило, имеют длительный анамнез курения. Многие исследования показали, что у курильщиков снижена МПК с повышенным риском переломов по сравнению с некурящими [11, 12].

Остеопороз, вызванный курением, относится к вторичному остеопорозу, который относится к системному заболеванию костей, вызванному длительным курением, такому, как снижение костной массы, дегенерация костной микроструктуры и повышенная хрупкость костей. Патогенез остеопороза, вызванного курением, в основном имеет следующие аспекты. Во-первых, никотин, содержащийся в табаке, прямо или косвенно стимулирует активность остеокластов и повышает концентрацию кальция в крови и моче, что приводит к остеопорозу. Никотин также индуцирует апоптоз в остеобластах человека через механизм, управляемый H_2O_2 и приводящий к зависящему от глиоксалазы-1 накоплению MG-N1, приводящему к TG2-опосредованной десенсибилизации NF-κB. Между тем, никотин снижает синтез эстрогена, способствует диссоциации эстрогена и метаболизму, а также вызывает нарушение регуляции гормонов, регулируемых кальцием, тем самым, влияя на МПК [13].

Снижение физической активности. Физические упражнения играют важную роль в регуляции роста и развития костей, а также костного метаболизма [14, 15]. Пациенты с ХОБЛ часто остаются дома из-за одышки, дыхательной недостаточности и одышки после физической нагрузки на поздней стадии. Значительное снижение физической активности является наиболее важной причиной

потери костной массы. В обзоре Lau R.Y с соавт. указано, что “неиспользованный” остеопороз является результатом неспособности достичь оптимальной пиковой костной массы и прочности [16]. Если неиспользование происходит в период накопления костной массы, это приводит к усилению костной резорбции и снижению костеобразования. Исследования показали, что физические упражнения также улучшают нервную и мышечную функцию, мышечную силу, увеличение или поддержание веса, что полезно для содействия замене кости, предотвращения потери костной массы и улучшения плотности и прочности костей [17].

Низкий вес и саркопения. Индекс массы тела (ИМТ) является важным физиологическим показателем, используемым для оценки состояния питания людей, и тесно связан с МПК. Многие исследования подтвердили, что низкий ИМТ и наличие саркопении связаны с остеопорозом и переломами при ХОБЛ [18, 19]. Низкий ИМТ и атрофия мышц часто присутствуют при тяжелой ХОБЛ [19]. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют низкую массу тела, что может быть связано с гипоксией, застойными явлениями в желудочно-кишечном тракте, сниженным аппетитом и плохой функцией пищеварения и всасывания. Исследование, включавшее 104 пациента с ХОБЛ, показало, что ИМТ, меньший или равный 22 кг / м², связан с частотой остеопороза, что указывает на то, что плохое питание пациентов с ХОБЛ более склонно к остеопорозу. Низкий ИМТ изменяет уровень гормона, который отвечает за поддержание метаболизма костных клеток, и скорость обновления костной ткани [20].

Снижение МПК, вызванное недостаточностью питания, может быть обусловлено системными воспалительными реакциями у пациентов с ХОБЛ, такими как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительный цитокин, который вызывает недостаточность питания при ХОБЛ. ФНО- α также является эффективным ингибитором синтеза коллагена и стимулятором костной резорбции остеокластов. С другой стороны, адипокины, секретируемые адипоцитами, такие как лептин и адипонектин, или β -клетками поджелудочной железы, усиливают пролиферацию и дифференцировку остеобластов, способствуют формированию кости и регулируют развитие остеокластов [21].

Помимо низкого ИМТ, ХОБЛ связана с низким содержанием жира в организме, снижением мышечной силы и саркопенией [22, 23]. Несколько исследований показали, что низкая обезжиренная масса тела и саркопения у пациентов с ХОБЛ связаны с остеопорозом и повышенным риском падения, что приводит к повышенному риску переломов [24].

Факторы риска, связанные с ХОБЛ

Системное воспаление. Считается, что системный воспалительный ответ является ключом к сочетанному возник-

новению ХОБЛ и остеопороза [25]. Системное воспаление при ХОБЛ может быть прямым следствием системного “распространения” продолжающегося легочного воспаления [26]. Хроническое воспаление дыхательных путей является характерной чертой ХОБЛ. Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и другие воспалительные клетки вовлечены в патогенез ХОБЛ. Многие цитокины, индуцируемые воспалительными клетками, тесно связаны с возникновением остеопороза. В основном они включают интерлейкин (IL)-6, IL-17, ФНО- α , OPG, и MMR [27–29]. Эти цитокины являются хорошо известными индукторами остеокластов как *in vitro*, так и *in vivo* и, как считается, участвуют в патогенезе как первичного, так и вторичного остеопороза [30]. Более того, системное воспаление, представленное повышенным уровнем СРБ, связано с остеопорозом в общей популяции [31, 32].

Глюкокортикоиды. Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, является наиболее распространенным вторичным остеопорозом. По частоте он уступает только остеопорозу в постменопаузе и старческому остеопорозу [33]. Глюкокортикоиды в настоящее время являются эффективным средством для лечения ХОБЛ, но связаны со снижением МПК и повышенным риском переломов [34].

Установлено, что самые быстрые темпы потери костной массы наблюдались через 3–6 месяцев после лечения глюкокортикоидами и увеличивались с увеличением кумулятивной дозы. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) широко используются для регулярного лечения ХОБЛ. Однако исследования, изучавшие влияние ИКС на кости у пациентов с ХОБЛ, показывают противоречивые результаты. Разница обусловлена дозой и временем наблюдения. Применение во время обострений в соответствии с рекомендациями GOLD относительно лишено этих побочных эффектов, и не показано, что ИКС усугубляет потерю минеральных веществ в костной ткани у пациентов с ХОБЛ [35]. Однако, согласно недавнему метаанализу, включавшему 16 РКИ с участием 17 513 человек и семь обсервационных исследований с участием 69 000 человек, было обнаружено, что ИКС связан со значительным риском переломов (OR = 1,27 для РКИ и 1,21 для обсервационных исследований) [36]. Другие исследования также показали, что ИКС увеличивает риск развития остеопороза, а потеря МПК зависит от дозы и времени [37]. Общий эффект ИКС зависит от баланса между его противовоспалительным действием и риском переломов [38]. Но исследования показали, что применение пероральных кортикостероидов увеличивает риск переломов.

Терапия

Клиническое лечение пациентов с ХОБЛ в основном сосредоточено на улучшении и сохранении функции

легких, но игнорирует профилактику и лечение остеопороза. Однако остеопороз имеет те же серьезные последствия, что и ХОБЛ, ему следует уделять клиническое внимание. Лечение остеопороза требует комплексного вмешательства, которое в основном включает базовое лечение и противо-остеопорозные препараты.

Медикаментозная терапия. Что касается фармакологического вмешательства, то в первую очередь рекомендуется достаточное количество витамина D₃ и кальция [39]. Рекомендации по лечению остеопороза отмечают, чтобы суточная доза кальция составляла 1000–1200 мг, а витамина D₃ — 800–1000 ед. [40]. Однако, гидроксированные метаболиты витамина D₃ повышают риск гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому их необходимо контролировать с помощью измерения содержания кальция в сыворотке крови и моче. Существует множество препаратов для лечения первичного остеопороза. Однако существует мало исследований по фармакологическому вмешательству при ХОБЛ-ассоциированном остеопорозе [41, 42]. Из-за отсутствия конкретных данных у пациентов с ХОБЛ рекомендуется в основном следовать рекомендациям общей практики по лечению первичного остеопороза [41–43]. Лечение первой линии включает бисфосфонаты, такие как алендронат, ризедронат и золедронат, деносуаб и терипаратид. Прием бисфосфонатов внутрь может быть рассмотрен, если у пациента низкий или умеренный риск переломов. Если у пациента высокий риск переломов или имеется остеопоротический перелом, в основном рекомендуется внутривенное введение бисфосфонатов [41, 43].

Выводы

Остеопороз очень распространен у пациентов с ХОБЛ и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов с ХОБЛ; остеопороз, связанный с ХОБЛ, крайне недооценивается и недостаточно лечится. Таким образом, целесообразно проводить скрининг каждого пациента с ХОБЛ на наличие остеопороза, выявлять пациентов с высоким риском переломов и лечение остеопороза включать в программу реабилитации пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов Э.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*.

- 2022;32(3):356-392. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
4. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:439-460. DOI: 10.2147/COPD.S234942.
5. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011;139(3):648-657. DOI: 10.1378/chest.10-1427.
6. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
7. Chen Y., Ramsook A., Coxson H., Bon J., Reid W. D. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092-1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
8. Schnell K, Weiss C.O., Lee T., et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):26. DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.
9. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S., et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):648-656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
10. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan .I, Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(4):310-320. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_126_19.
11. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol*. 2017;89:177-181. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.
12. Yang C.Y., Lai C.Y. J., Huang W.L., Hsu C.L., Chen S.J. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption osteoporosis development: evidence from Taiwan biobank participants. *Tob Induc Dis*. 2021;19(June):52-58. DOI: 10.18332/tid/136419.
13. Marinucci L., Balloni S., Fettucciari K., Bodo M., Talesa V.N., Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TG2-mediated NF-κB desensitization: implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med*. 2018;117:6-17. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.017.
14. Santos L., Elliott-Sale K.J., Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology*. 2017;18(6):931-946. DOI:10.1007/s10522-017-9732-6.
15. Yuan Y., Chen X., Zhang L., et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;122(2):122-130. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005.
16. Lau R.Y., Guo X. A review on current osteoporosis research: with special focus on disuse bone loss. *J Osteoporos*. 2011;2011:293808. DOI: 10.4061/2011/293808.
17. Mena-Montes B., Hernández-Álvarez D., Pedraza-Vázquez G., et al. Low-intensity exercise routine for a long period of time prevents osteosarcopenic obesity in sedentary old female rats, by decreasing inflammation and oxidative stress and increasing GDF-11. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5526665. DOI: 10.1155/2021/5526665.
18. Lee S.H., Kwon H.Y. Prevalence of osteoporosis in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease and their health-related quality of life according to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *J Bone Metab*. 2017;24(4):241-248. DOI:10.11005/jbm.2017.24.4.241.
19. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., Liang C.Y., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1493-1500. DOI: 10.2147/COPD.S85432.

20. Rosen C.J., Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-414. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.11.027.
21. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20-27. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.027.
22. Hwang J.A., Kim Y.S., Leem A.Y., et al. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD. *Chest.* 2017;151(5):1018-1027. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.006.
23. Lee D.W., Jin H.J., Shin K.C., Chung J.H., Lee H.W., Lee K.H. Presence of sarcopenia in asthma-COPD overlap syndrome may be a risk factor for decreased bone-mineral density, unlike asthma: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV and V (2008–2011). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2355-2362. DOI: 10.2147/COPD.S138497.
24. Jang S.Y., Park J., Ryu S.Y., Choi S.W. Low muscle mass is associated with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Maturitas.* 2020;133:54-59. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.003.
25. Lin C.H., Chen K.H., Chen C.M., Chang C.H., et al. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *PeerJ.* 2018;6:e4232. DOI: 10.7717/peerj.4232.
26. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):797-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
27. Xiong Z., Leme A.S., Ray P., Shapiro S.D., Lee J.S. CX₃CR₁+ lung mononuclear phagocytes spatially confined to the interstitium produce TNF- α and IL-6 and promote cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950).* 2011;186(5):3206-3214. DOI:10.4049/jimmunol.1003221.
28. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(4):720-730. DOI:10.1165/rcmb.2010.0462OC.
29. Vitenberga Z., Pilmene M., Babjoni eva A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways. *Pathol Res Pract.* 2019;215(1):97-105. DOI:10.1016/j.prp.2018.10.029.
30. Bai P., Sun Y., Jin J., et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12(1):157. DOI:10.1186/1465-9921-12-157.
31. Hoepers A.T., Menezes M.M., Fr de T.S. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):231-239. DOI:10.1111/1440-1681.12357.
32. Bade G., Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:759-773. DOI: 10.2147/COPD.S61347.
33. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2.
34. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M. et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1709-1718. DOI: 10.1007/s00198-015-3455-9.
35. W st R.C., Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):289-300.
36. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011;66(8):699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
37. Chiu K.L., Lee C.C., Chen C.Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):724. DOI: 10.1038/s41598-020-80815-y.
38. Mathioudakis A.G., Amanetopoulou S.G., Gialmanidis I.P. et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology.* 2013;18(1):147-153. DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x.
39. Li S., Xi C., Li L. et al. Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: a Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(4):518-528. DOI:10.1080/09637486.2020.1830264.
40. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-p54. DOI:10.1530/EJE-18-0736.
41. Brask-Lindemann D., Eiken P., Eskildsen P., Abrahamsen B. Time trends for alendronate prescription practices in women with chronic obstructive pulmonary disease and women exposed to systemic glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1891-1897. DOI: 10.1007/s00198-012-2220-6.
42. Smith B., Laslett L., Pile K. et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis.* 2004;1(3):131-137. DOI: 10.1191/1479972304cd025oa.
43. Mazokopakis E, Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of osteoporosis in COPD men. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:901416. DOI: 10.5402/2011/901416.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian)
4. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:439-460. DOI: 10.2147/COPD.S234942.
5. Lehouch A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest.* 2011;139(3):648-657. DOI: 10.1378/chest.10-1427.
6. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
7. Chen Y., Ramsook A., Coxson H., Bon J., Reid W. D. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;156(6):1092-1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
8. Schnell K, Weiss C.O., Lee T., et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):26. DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.
9. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S., et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):648-656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
10. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan .I, Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(4):310-320. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_126_1.
11. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former

- male smokers. *Eur J Radiol.* 2017;89:177-181. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.
12. Yang C.Y., Lai C.Y. J., Huang W.L., Hsu C.L., Chen S.J. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption osteoporosis development: evidence from Taiwan biobank participants. *Tob Induc Dis.* 2021;19(June):52-58. DOI: 10.18332/tid/136419.
 13. Marinucci L., Balloni S., Fettucciari K., Bodo M., Talesa V.N., Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TGF β -mediated NF- κ B desensitization: implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med.* 2018;117:6-17. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.017.
 14. Santos L., Elliott-Sale K.J., Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology.* 2017;18(6):931-946. DOI:10.1007/s10522-017-9732-6.
 15. Yuan Y., Chen X., Zhang L., et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;122(2):122-130. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005.
 16. Lau R.Y., Guo X. A review on current osteoporosis research: with special focus on disuse bone loss. *J Osteoporos.* 2011;2011:293808. DOI: 10.4061/2011/293808.
 17. Mena-Montes B., Hernández-Álvarez D., Pedraza-Vázquez G., et al. Low-intensity exercise routine for a long period of time prevents osteosarcopenic obesity in sedentary old female rats, by decreasing inflammation and oxidative stress and increasing GDF-11. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5526665. DOI: 10.1155/2021/5526665.
 18. Lee S.H., Kwon H.Y. Prevalence of osteoporosis in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease and their health-related quality of life according to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *J Bone Metab.* 2017;24(4):241-248. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.4.241.
 19. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., Liang C.Y., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1493-1500. DOI: 10.2147/COPD.S85432.
 20. Rosen C.J., Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-414. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.11.027.
 21. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20-27. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.027.
 22. Hwang J.A., Kim Y.S., Leem A.Y., et al. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD. *Chest.* 2017;151(5):1018-1027. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.006.
 23. Lee D.W., Jin H.J., Shin K.C., Chung J.H., Lee H.W., Lee K.H. Presence of sarcopenia in asthma-COPD overlap syndrome may be a risk factor for decreased bone-mineral density, unlike asthma: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV and V (2008–2011). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2355-2362. DOI: 10.2147/COPD.S138497.
 24. Jang S.Y., Park J., Ryu S.Y., Choi S.W. Low muscle mass is associated with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Maturitas.* 2020;133:54-59. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.003.
 25. Lin C.H., Chen K.H., Chen C.M., Chang C.H., et al. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *PeerJ.* 2018;6:e4232. DOI: 10.7717/peerj.4232.
 26. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):797-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
 27. Xiong Z., Leme A.S., Ray P., Shapiro S.D., Lee J.S. CX₃CR₁+ lung mononuclear phagocytes spatially confined to the interstitium produce TNF- α and IL-6 and promote cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950).* 2011;186(5):3206-3214. DOI:10.4049/jimmunol.1003221.
 28. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(4):720-730. DOI:10.1165/rcmb.2010-0462OC.
 29. Vitenberga Z., Pilmane M., Babjoniševa A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways. *Pathol Res Pract.* 2019;215(1):97-105. DOI:10.1016/j.prp.2018.10.029.
 30. Bai P., Sun Y., Jin J., et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12(1):157. DOI:10.1186/1465-9921-12-157.
 31. Hoepers A.T., Menezes M.M., Fröde T.S. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):231-239. DOI:10.1111/1440-1681.12357.
 32. Bade G., Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:759-773. DOI: 10.2147/COPD.S61347.
 33. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2.
 34. Amiche MA, Albaum JM, Tadrus M. et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1709-1718. DOI: 10.1007/s00198-015-3455-9.
 35. Wüst R.C., Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):289-300.
 36. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011;66(8):699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
 37. Chiu K.L., Lee C.C., Chen C.Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):724. DOI: 10.1038/s41598-020-80815-y.
 38. Mathioudakis A.G., Amanetopoulou S.G., Gialmanidis I.P. et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology.* 2013;18(1):147-153. DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x.
 39. Li S., Xi C., Li L. et al. Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: a Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(4):518-528. DOI:10.1080/09637486.2020.1830264.
 40. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-p54. DOI:10.1530/EJE-18-0736.
 41. Brask-Lindemann D., Eiken P., Eskildsen P., Abrahamsen B. Time trends for alendronate prescription practices in women with chronic obstructive pulmonary disease and women exposed to systemic glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1891-1897. DOI: 10.1007/s00198-012-2220-6.
 42. Smith B., Laslett L., Pile K. et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis.* 2004;1(3):131-137. DOI: 10.1191/1479972304cd025oa.
 43. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of osteoporosis in COPD men. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:901416. DOI: 10.5402/2011/901416.